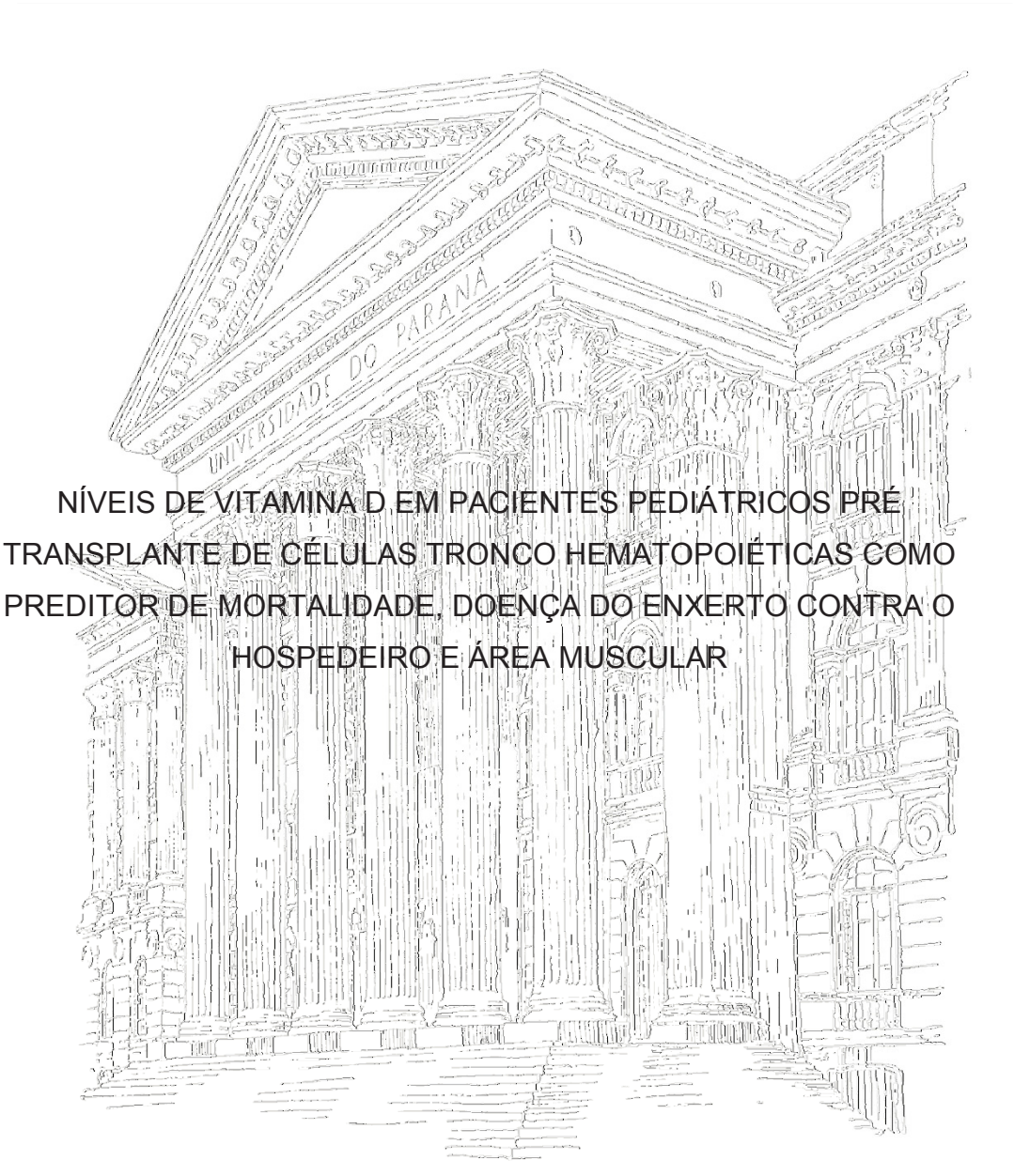
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRISCILLA PEIXOTO POLICARPO DA SILVA



NÍVEIS DE VITAMINA D EM PACIENTES PEDIÁTRICOS PRÉ TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS COMO PREDITOR DE MORTALIDADE, DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO E ÁREA MUSCULAR

CURITIBA
2021

PRISCILLA PEIXOTO POLICARPO DA SILVA

NÍVEIS DE VITAMINA D EM PACIENTES PEDIÁTRICOS PRÉ TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS COMO PREDITOR DE MORTALIDADE, DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO E ÁREA MUSCULAR

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Alimentação e Nutrição pelo Programa de Pós-Graduação em Alimentação e Nutrição, do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.ª Dra Estela Iraci Rabito
Coorientadora: Prof.ª Dra Regina Maria Vilela

CURITIBA

2021

Silva, Priscilla Peixoto Policarpo da
Níveis de vitamina D em pacientes pediátricos pré transplante de células tronco hematopoiéticas como preditor de mortalidade, doença do enxerto contra o hospedeiro e área muscular [recurso eletrônico] / Priscilla Peixoto Policarpo da Silva – Curitiba, 2021.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Alimentação e Nutrição. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2021.

Orientadora: Profa. Dra. Estela Iraci Rabito
Coorientadora: Profa. Dra. Regina Maria Vilela

1. Vitamina D. 2. Transplante. 3. Mortalidade. I. Rabito, Estela Iraci. II. Vilela, Regina Maria. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 612.39

Maria da Conceição Kury da Silva CRB 9/1275

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ALIMENTAÇÃO E NUTRIÇÃO - 40001016074P7

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ALIMENTAÇÃO E NUTRIÇÃO da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **PRISCILLA PEIXOTO POLICARPO DA SILVA** intitulada: **NÍVEIS DE VITAMINA D EM PACIENTES PEDIÁTRICOS PRÉ-TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOIPOIÉTICAS COMO PREDITOR DE MORTALIDADE, DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO E MASSA MUSCULAR** , sob orientação da Profa. Dra. ESTELA IRACI RABITO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 08 de Fevereiro de 2021.

Assinatura Eletrônica
09/02/2021 13:18:59.0
ESTELA IRACI RABITO
Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
09/02/2021 18:06:51.0
CAROLINA DE QUADROS CAMARGO
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE POSITIVO)

Assinatura Eletrônica
09/02/2021 14:47:59.0
CÍBELE PEREIRA KOPRUSZYNSKI
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

AGRADECIMENTOS

À Deus, que me dá forças, coragem, saúde e discernimento a cada dia para ir à busca dos meus ideais.

Ao meu amado filho, Bento. A mais grata e linda benção que Deus me proporcionou. Ser sua mãe é uma dádiva e por você eu tenho o maior amor do mundo.

Aos meus pais, José Luiz e Elenice, pelo amor incondicional, carinho e pela atenção incansáveis.

À minha orientadora, Profª Drª Estela Iraci Rabito, pelo carinho, dedicação e paciência que conduziu esta orientação. Agradeço pela oportunidade de crescimento pessoal e profissional.

À minha coorientadora, Profª Drª Regina Maria Vilela, pela competência e aprendizado na construção deste projeto.

À nutricionista Denise Campos, por toda competência e carinho nas contribuições deste projeto.

À Dra Carmem Bonfim, pelo apoio e contribuições.

Às nutricionistas Ana Carolina Roos e Elis Teixeira, pelo incentivo e auxílio na execução deste projeto.

À minha amiga e comadre, Gisele Heinen, por sempre se colocar à disposição para me escutar e me apoiar.

À Universidade Federal do Paraná, ao Complexo Hospital de Clínicas e ao Programa de Pós Graduação em Alimentação e Nutrição, por possibilitar o desenvolvimento de todas as etapas da pesquisa.

RESUMO

Embora o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) seja amplamente utilizado há décadas, algumas complicações ainda são observadas, dentre elas a Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH) e piora do estado nutricional (EN). Algumas medidas terapêuticas podem ser utilizadas para minimizar o risco de desenvolvimento desta doença, como a manutenção de níveis séricos adequados de vitamina D e o monitoramento do EN no pré transplante. Os objetivos deste estudo foram correlacionar os níveis sanguíneos de vitamina D no pré transplante com a mortalidade, massa muscular, tempo de pega medular e desenvolvimento de DECH no pós transplante, por meio de um estudo observacional longitudinal, com indivíduos entre 0 e 14 anos, submetidos ao TCTH entre 2010 e 2018. Foram coletadas informações referentes aos níveis séricos de vitamina D e dados antropométricos, no pré transplante, comparando-os com intercorrências e sintomas, aparecimento de DECH, área muscular do braço (AMB) e mortalidade após o TCTH. A sensibilidade e especificidade da vitamina D para mortalidade, DECH e AMB foram definidas através da construção de curvas ROC e o método de *Kaplan-Meier* foi utilizado para a análise de sobrevivência, considerando-se os pontos de corte definidos para a vitamina D. Dos 125 pacientes avaliados, 90 (72%) apresentaram valores inferiores à referência de 30ng/mL para vitamina D. Após construção da curva ROC, encontrou-se o ponto de corte para vitamina D de 26,05ng/mL com área sob a curva de 0,693. Também foram realizadas regressões logísticas para DECH e AMB entre o primeiro dia de internamento e a alta. Houve correlação positiva entre a diminuição da AMB com menores níveis de vitamina D ($p<0,05$). Não foram encontradas associação entre vitamina D e pega medular neutrofílica ($p=0,714$) e plaquetária ($p=0,052$) na população estudada ao realizar o teste de Pearson. Não houve associação entre os valores de vitamina D e DECH de acordo com o teste de qui-quadrado ($p=0,523$). Três pacientes faleceram ainda no internamento e seis foram a óbito dentro de um ano pós-TCTH. Conclui-se que a vitamina D tem valor preditor para mortalidade considerando-se níveis séricos abaixo de 26,05ng/mL e está associada à diminuição da massa muscular na amostra estudada.

Palavras-chave: Vitamina D. Transplante. Mortalidade.

ABSTRACT

Although hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has been widely used for decades, some complications are still observed, among them Graft versus Host Disease (GvHD) as well as worsening of nutritional status (NS). Some therapeutic measures can be used to minimize the risk of developing this disease, such as maintaining adequate serum vitamin D levels and monitoring NS in pre-transplantation. The objectives of this study were to correlate blood levels of vitamin D in the pre-transplant with mortality, muscle mass, bone marrow engraftment time and development of GvHD in the post-transplant through a longitudinal observational study with individuals aged between 0 and 14 submitted to HSCT between 2010 and 2018. Information regarding serum vitamin D levels and anthropometric data were collected in the pre-transplant, comparing them with complications and symptoms, appearance of GvHD, arm muscle area (AMA) and mortality after transplant. The sensitivity and specificity of vitamin D were tested through the construction of ROC curves considering mortality as an outcome and the Kaplan-Meier method of survival analysis to assess the curves divided according to the cutoff point for mortality and for vitamin D. Logistic regressions for GvHD and AMA were also performed between the first day of hospitalization and discharge. Of the 125 patients assessed, 90 (72%) had values below the cut-off point of 30ng/dl for vitamin D. Three patients died during hospitalization and six died within one year after HSCT. After construction of the ROC curve, the cut-off point for vitamin D was 26.05ng/mL with an area under the curve of 0.693. There was a positive correlation found between decreased AMA with lower levels of vitamin D ($p<0.05$). No correlation was found between vitamin D and neutrophilic ($p=0.714$) and platelet ($p=0.052$) engraftment in the population studied when performing the Pearson correlation test. There was no association between the values of vitamin D and GvHD according to the chi-square test ($p=0.523$). It was concluded that vitamin D was related to mortality and decreased muscle mass in the sample studied.

Keywords: Vitamin D. Transplantation. Mortality.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – ETAPAS DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS 188
FIGURA 2 – METABOLISMO DA VITAMINA D 266
FIGURA 3 – FLUXOGRAMA DOS PERÍODOS E DADOS COLETADOS 299
FIGURA 4 – SELEÇÃO DE PACIENTES PARA PARTICIPAR DO ESTUDO 366

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – CLASSIFICAÇÃO DE PESO PARA IDADE (SEGUNDO ESCORE Z) NO INTERNAMENTO E NA ALTA..... 39
GRÁFICO 2 - CLASSIFICAÇÃO DE ESTATURA PARA IDADE (SEGUNDO ESCORE Z) NO INTERNAMENTO E NA ALTA..... 40
GRÁFICO 3 - CLASSIFICAÇÃO DE IMC PARA IDADE (SEGUNDO ESCORE Z) NO INTERNAMENTO E NA ALTA..... 40
GRÁFICO 4 - CURVA ROC PARA MELHOR PONTO DE CORTE DE VITAMINA D PARA MORTALIDADE 422
GRÁFICO 5 – CURVA DE SOBREVIDA DOS PACEINTES CLASSIFICADOS ACIMA OU ABAIXO DO PONTO DE CORTE ESTABELECIDO PARA VITAMINA D..... 433
GRÁFICO 6 – CURVA ROC DE CORRELAÇÃO ENTRE ÁREA MUSCULAR DO BRAÇO E MORTALIDADE 444

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – CLASSIFICAÇÃO NUTRICIONAL DE ESTATURA PARA IDADE 311
QUADRO 2 – CLASSIFICAÇÃO NUTRICIONAL DE PESO PARA IDADE ... 311
QUADRO 3 – CLASSIFICAÇÃO NUTRICIONAL DE IMC PARA IDADE..... 311

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – ESTADIAMENTO DA DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO AGUDA (DECH-a) 20
TABELA 2 – AVALIAÇÃO GLOBAL DA GRAVIDADE DA DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO AGUDA (DECH-a) 211
TABELA 3 – AVALIAÇÃO GLOBAL DA GRAVIDADE DA DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO CRÔNICA (DECH-c) 211
TABELA 4 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS 37
TABELA 5 – VARIAÇÃO DOS DADOS ANTROPOMÉTRICOS DO INTERNAMENTO À ALTA HOSPITALAR 39
TABELA 6 – CLASSIFICAÇÃO DA CB, PCT E AMB PELO PERCENTIL 15 .. 41

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AMB	- Área muscular do braço
CB	- Circunferência do braço
CHC-UFPR	- Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
CMV	- Citomegalovirus
CTH	- Células-tronco hematopoiéticas
D0	- Dia da infusão
D+	- Dias positivos
D+N	- Enésimo dia posterior à infusão.
D-	- Dias negativos
D-N	- Enésimo dia anterior à infusão
DECH	- Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro
DECH-a	- Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro aguda
DECH-c	- Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro crônica
E/I	- Estatura para idade
EN	- Estado nutricional
HLA	- *Human leukocyte antigen*
IMC	- Índice de Massa Corporal
IMC/I	- Índice de Massa Corporal para idade
P/I	- Peso para idade
PCT	- Prega cutânea triciptal
ROC	- *Receiver Operator Characteristic*
STMO	- Serviço de Transplante de Medula Óssea
TCTH	- Transplante de células tronco hematopoiéticas
TGI	- Trato gastrointestinal
WHO	- *World Health Organization*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 14
1.1 OBJETIVOS 15
1.1.1 Objetivo Geral 15
1.1.2 Objetivos Específicos 15
2 REVISÃO DE LITERATURA 17
2.1 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH) 17
2.2 DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO (DECH) 19
2.2.1 DECH Aguda 20
2.2.2 DECH Crônica 21
2.2.3 Manejo e Desfechos Clínicos da DECH 22
2.3 ALTERAÇÕES NUTRICIONAIS NO TCTH 23
2.3.1 Ingestão Alimentar e Necessidades Nutricionais 23
2.3.2 Composição Corporal e Desfechos Clínicos 24
2.4 VITAMINA D 25
2.4.1 Metabolismo da Vitamina D 26
2.4.2 Vitamina D e TCTH 27
3 METODOLOGIA 28
3.1 PARTICIPANTES 28
3.2 DADOS CLÍNICOS 28
3.3 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL ANTROPOMÉTRICA 29
3.3.1 Peso e Estatura em Menores de Dois Anos 30
3.3.2 Peso e Altura em Maiores de Dois Anos 30
3.3.3 Índice de Massa Corporal e Classificação do Estado Nutricional 31
3.3.4 Composição Corporal 32
3.4 DOSAGEM SÉRICA DE VITAMINA D 33
3.5 PEGA MEDULAR 33
3.6 DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO 34
4 RESULTADOS 36
4.1 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL ANTROPOMÉTRICA COMPARATIVA PRÉ E PÓS-TCTH 38
4.2 IDENTIFICAÇÃO DO VALOR PROGNÓSTICO DE VITAMINA D 41
4.3 ÁREA MUSCULAR DO BRAÇO E VITAMINA D 43
4.4 PEGA MEDULAR E VITAMINA D 44
4.5 DECH E VITAMINA D 44

5 DISCUSSÃO 45
6 CONCLUSÃO 50
REFERÊNCIAS 51

1 INTRODUÇÃO

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é utilizado como tratamento de diversas doenças, visando reestabelecer a função normal da medula óssea. Nas últimas décadas, houve expansão da sua utilização, devido às chances de cura ou aumento de sobrevida de grande parte dos pacientes que recebem as células-tronco hematopoéticas (SHAW et al., 2018; BAZINET e POPRADI, 2019). No entanto, a toxicidade associada ao TCTH ainda é significativa, podendo levar à intercorrências gastrointestinais, sangramentos, desenvolvimento de infecções e Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) (FUMANI et al., 2016; HIERLMEIER et al., 2018; BAZINET e POPRADI, 2019).

Assim, há uma busca recorrente por fatores modificáveis em que não haja toxicidade e que possa amenizar a ocorrência ou mesmo a gravidade dessas complicações (BEEBE et al., 2018; ROS-SOTO et al., 2019; BHANDARI et al., 2020). Na década de 1980, estudos experimentais com a vitamina D determinaram sua ação direta no sistema imunológico, de modo que o papel da sua deficiência no TCTH tem sido explorado como um fator facilmente corrigível e que poderia melhorar os padrões de morbimortalidade (PROVVEDINI et al., 1983; LEMIRE et al., 1984).

Além disso, estudos apontam que a inflamação devido à ativação das células endoteliais durante o TCTH está relacionada a complicações como a DECH. Já os efeitos imunomoduladores da vitamina D favorecem a redução da inflamação e mediam a ativação e o dano das células endoteliais. Sendo assim, a deficiência de vitamina D pode acarretar em desregulação imunológica durante o TCTH e predispor os pacientes a essas complicações graves (FLAMANN et al., 2019; SOTO et al., 2020).

Pacientes pediátricos que realizam o TCTH constituem uma população de risco suscetível à deficiência de vitamina D, principalmente se submetidos a tratamento prévio por longa data, diminuição da exposição à luz solar, baixo consumo de fontes alimentares de vitamina D e uso de medicamentos que afetam potencialmente sua absorção (CAMPOS et al., 2014; BEEBE et al., 2018; ROS-SOTO et al., 2019; SOTO et al., 2020).

Estudos investigaram os níveis de vitamina D pré-TCTH, demonstrando que até 70% dos pacientes pediátricos têm vitamina D insuficiente (< 30ng/mL) (WALLACE et al., 2015; BEEBE et al., 2018; BHANDARI et al., 2020). Essa alta prevalência de baixos níveis de vitamina D em pacientes submetidos ao TCTH e o possível papel protetor dessa vitamina na patogênese da DECH vem sendo investigada (VON BAHR et al., 2015; BEEBE et al., 2018; ROS-SOTO et al., 2019). Pacientes que desenvolvem DECH estão sob maior risco de desnutrição proteico-energética devido ao aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, aumento do gasto energético basal, sintomas gastrointestinais e má absorção de macro e micronutrientes (BROWNING et al., 2006; BEEBE et al., 2018).

A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo publicou no ano de 2020 consenso que atualiza os valores de referência de vitamina D. Assim, indivíduos em condições clínicas específicas, como o câncer e sarcopenia, passaram a ter níveis séricos ideais de 25(OH)D acima de 30ng/mL (MOREIRA et al., 2020).

Portanto, embora estudos anteriores tenham constatado que a maioria dos pacientes pediátricos submetidos ao TCTH possuem vitamina D insuficiente antes do TCTH, não há um ponto de corte específico de vitamina D para essa população, que já sabemos ser diferente de indivíduos saudáveis.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Avaliar o papel prognóstico dos níveis de vitamina D pré-transplante, em pacientes pediátricos, com a evolução clínica pós-transplante.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Identificar a associação entre os níveis de vitamina D pré-transplante com a massa muscular após o transplante;
- Associar os níveis de vitamina D ao tempo de pega medular;

- Avaliar a correlação entre níveis de vitamina D e o desenvolvimento de DECH;

- Associar os níveis de vitamina D com sobrevida.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH)

Com o fim da Segunda Guerra Mundial, por volta da década de 1950, as pesquisas em oncologia-hematologia avançaram e novos procedimentos diagnósticos e terapêuticos foram descritos. De modo que, em 1960, as células-tronco hematopoiéticas (CTH) – células com capacidade de autorrenovação e diferenciação em todos os tipos celulares maduros do sangue – foram funcionalmente caracterizadas por Till e McCulloch (1961) e vastamente estudadas principalmente no tratamento das desordens hematopoiéticas (KÖRBLING; ZANDER, 2015).

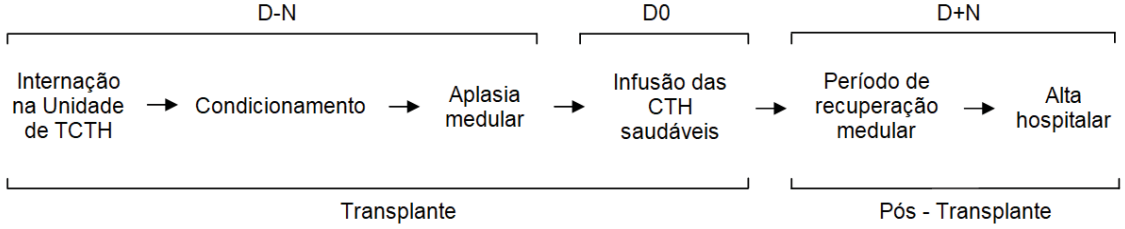
Assim, o TCTH surgiu como perspectiva de terapia celular para diversas doenças, dentre elas: as malignidades hematológicas (leucemias, linfomas e mielomas), desordem da medula óssea não maligna adquirida (anemia aplástica), doenças genéticas (anemia de Fanconi, por exemplo), doenças associadas com função hematopoiética anormal (talassemias), alguns tipos de cânceres sólidos, dentre outras (BEN NASR et al., 2016; SWART et al., 2017; DUARTE et al., 2019).

O objetivo do TCTH é erradicar a doença de base e preparar o ambiente da medula óssea para que as novas células infundidas tenham espaço para se proliferarem. Para tanto, o paciente deve ser submetido à hospitalização integral e algumas etapas são necessárias (FIGURA 1):

1) Condicionamento: nesta etapa do transplante, ocorre a administração de quimioterápicos associados ou não à radioterapia, a fim de erradicar a doença de base e induzir a imunossupressão necessária. O tipo de condicionamento, ou seja, a combinação de quimioterápicos utilizados, pode ser caracterizado como mieloablativo – altas doses de quimioterápico – ou não mieloablativo – doses menores de quimioterápico – e é definido pela doença de base e seus agravos. Nessa etapa, os dias são identificados como dias negativos (D-), pois se tratam de dias que antecedem a infusão das células saudáveis (GRATWOHL et al., 2013).

2) Infusão das CTH: nesta fase, ocorre a transfusão das CTH do doador saudável e compatível para o receptor. O dia em que ocorre a infusão é chamado de “D0”, já os dias subsequentes são identificados como dias positivos (D+). Durante a infusão das CTH, os pacientes podem apresentar reações semelhantes às de transfusão sanguínea como mal-estar, palidez cutânea, tremores, calafrios, febre, sudorese, mialgia, taquicardia, taquipnéia, cianose, náuseas e vômitos (PETTERSON et al., 2009; GRATWOHL et al., 2013).
3) Reconstituição imunológica e pega medular: a reconstituição imunológica é baseada no reestabelecimento da hematopoiese normal do receptor. A pega neutrofílica se dá quando a contagem de neutrófilos é igual ou superior a 500/mm³ por três dias consecutivos. Enquanto a pega plaquetária é confirmada com contagem de plaquetas igual ou superior 20.000/mm³ por três dias consecutivos e sem a necessidade de transfusões por sete dias (PETTERSON et al., 2009).

FIGURA 1 – ETAPAS DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS



FONTE: A autora (2021).
LEGENDA: TCTH; transplante de células tronco hematopoiéticas; CTH: células tronco hematopoiéticas; D-N:enésimo dia anterior à infusão; D0: dia da infusão; D+N: enésimo dia posterior à infusão.

O TCTH pode ser classificado de três formas: alogênico, em que o paciente recebe as células de um doador familiar (doador aparentado) ou não (doador não aparentado); autólogo ou autogênico, em que são utilizadas as células do próprio paciente; ou então singênico, quando o doador é um irmão gêmeo idêntico (NIEDERWIESER et al., 2016).

As CTH utilizadas no TCTH podem ser obtidas da própria medula óssea, sangue periférico ou cordão umbilical e placentário (AZEVEDO;

RIBEIRO, 2000; GRATWOHL et al., 2013). Faz-se necessário que as células do doador possuam sistema de antígeno leucocitário humano (HLA, do inglês *human leukocyte antigen*) compatível com o receptor, para que o transplante seja realizado e não ocorra rejeição (BUSCA e PAGANO, 2016).

As fontes de CTH, com padrão de compatibilidade ideal (exemplo: singênicas), são raras e nem sempre podem ser utilizadas. A maioria dos transplantes alogênicos realizados tem como doador os membros da família geneticamente idênticos para o HLA, sendo que a probabilidade de um indivíduo obter um irmão compatível é de aproximadamente 25% e para outros membros da família, a probabilidade é inferior a 5% (BRASIL, 2012).

As complicações e sobrevida relacionadas ao TCTH podem sofrer influência não somente da origem da CTH e proporção da disparidade de compatibilidade entre o doador da medula e o receptor, mas também da doença de base e seu estágio, idade do paciente, tipo de transplante, intensidade dos medicamentos imunossupressores utilizados, tratamento prévio, incidência de infecções e estado nutricional. Esses aspectos interferem diretamente no risco de rejeição, de desenvolvimento tardio ou incompleto do enxerto e de DECH (HOROWITZ, 2004; AUGUST et al., 2009; THOMÁZ et al., 2015; SOUZA et al., 2018).

2.2 DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO (DECH)

A DECH é uma síndrome sistêmica, causada por uma resposta imunológica desencadeada por incompatibilidade HLA entre linfócitos transplantados e tecido do hospedeiro, gerando resposta inflamatória intensa (BLAZAR et al., 2012). A DECH pode acometer entre 10 a 80% dos pacientes submetidos ao transplante alogênico, a depender de fatores de risco como: compatibilidade HLA, idade, sexo do doador, número de gestações, fonte das células doadas, número de células, regime de condicionamento, toxicidade do condicionamento, entre outros. Essa é uma das principais causas de morbidade e mortalidade pós-TCTH, e é responsável por aproximadamente 15% dos óbitos (BHANDARI et al., 2020; PRESLAND, 2016; SZYSKA, 2016; MEDRANO et al., 2018).

Habitualmente, o diagnóstico é clínico sendo diferenciado em DECH aguda (DECH-a) ou crônica (DECH-c), e, em geral, é caracterizado por acometimento cutâneo, disfunções hepáticas e envolvimento do trato gastrointestinal (FERRARA et al., 2009). Sempre que possível, deve ser considerada a confirmação histológica, que também pode indicar a exclusão de diagnósticos diferenciais frequentes nos TCTH (BRASIL, 2016).

2.2.1 DECH Aguda

A DECH-a usualmente ocorre nos primeiros 100 dias pós-TCTH, mas pode incidir após esse período, fenômeno observado com maior frequência quando utilizado condicionamento não mieloablativo. Quando os sintomas aparecem após os 100 dias pós-TCTH, denomina-se como DECH-a tardia e normalmente ocorre com a retirada da imunossupressão (BRASIL, 2016). Sua estratificação e classificação podem ser realizadas a partir do acometimento de alguns órgãos como apresentado nas TABELAS 1 e 2.

TABELA 1 – ESTADIAMENTO DA DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO AGUDA (DECH-a)

Estágio	Pele	Fígado	TGI
0	Nada	Bilirrubinas: <2mg/dL	Nada
I	Exantema maculopapular em <25% da superfície corporal	Bilirubina: 2-3mg/dL	Diarreia de 500-1000ml/dia (crianças: 10 a 19,9ml/kg/dia) persistente e náuseas
II	Exantema maculopapular em 25% a 50% da superfície corporal	Bilirubina: 3-6mg/dL	Diarreia de 1000-1500ml/dia (crianças: 20 a 30ml/kg/dia)
III	Eritrodermia generalizada	Bilirubina: 6-15mg/dL	Diarreia >1500ml/dia (crianças: >30ml/kg/dia)
IV	Descamação e bolhas	Bilirubina: >15mg/dL	Dor com ou sem obstrução

FONTE: Adaptado de Rowlings et al. (1997).
LEGENDA: TGI - trato gastrointestinal.

TABELA 2 – AVALIAÇÃO GLOBAL DA GRAVIDADE DA DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO AGUDA (DECH-a)

Grau DECH-a	Avaliação Global da Gravidade			
	Pele	Fígado	TGI	Distúrbio funcional
0 (nenhum)	0	0	0	0
I (leve)	1 a 2	0	0	0
II (moderado)	1 a 3	1	1	1
III (grave)	2 a 3	2 a 3	2 a 3	2
IV (com risco de morte)	2 a 4	2 a 4	2 a 4	3

FONTE: Adaptado de Rowlings et al. (1997).
LEGENDA: TGI = trato gastrointestinal.

2.2.2 DECH Crônica

Na DECH-c, os sintomas podem se desenvolver em até três anos pós-TCTH e normalmente é precedida pelo histórico de DECH-a (FILIPOVICH et al., 2005; CHOI et al., 2010). Na forma crônica, há fibrose e atrofia de um ou mais órgãos, podendo ser os mesmos da fase aguda ou, ainda, pulmões, mucosa oral, olhos e sistema musculoesquelético (HO et al., 2015; MEDRANO et al., 2018; BHANDARI et al., 2020). A avaliação global da gravidade da DECH-c é baseada no número de órgãos ou locais envolvidos e no grau de envolvimento de cada órgão afetado como mostra a Tabela 3.

TABELA 3 – AVALIAÇÃO GLOBAL DA GRAVIDADE DA DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO CRÔNICA (DECH-c)

(continua)

Grau DECH-c	Avaliação Global da Gravidade
Leve	Apenas um ou dois órgãos ou locais - exceto os pulmões - são afetados, sem dano funcional clinicamente significante com pontuação máxima de 01 em todos os órgãos ou locais.
Moderada	1. Pelo menos um órgão ou local apresenta comprometimento clínico significante, porém sem dano maior com pontuação máxima de 02 em qualquer órgão ou local afetado; OU 2. Três ou mais órgãos ou locais sem prejuízo funcional clinicamente significante com pontuação máxima de 01 em todos os órgãos ou locais afetados; OU 3. Pontuação de 01 nos pulmões também é considerada moderada.

(conclusão)

Grau DECH-c	Avaliação Global da Gravidade
Grave	1. Indica dano maior com pontuação de 03 em qualquer órgão ou local; OU 2. Pontuação maior ou igual a 2 nos pulmões será considerada grave.

FONTE: Adaptado de Filipovich (2005).
LEGENDA: Pontuação: oito órgãos ou locais (pele, olhos, trato gastrointestinal, fígado, pulmões, articulações, fascia e trato genital) são considerados para o cálculo da pontuação global e é realizada pela equipe médica assistente. Cada órgão ou local é pontuado numa escala de 4 pontos (0-3), com o 0 representando não envolvimento e 3 comprometimento grave.

2.2.3 Manejo e Desfechos Clínicos da DECH

Para prevenir e tratar a DECH, são utilizadas drogas imunossupressoras, como: corticoides, ciclosporina e metotrexato de forma combinada, visando a bloquear as células T do doador, impedindo que os linfócitos do doador interajam contra o receptor. O tratamento da doença e manejo dos sintomas pode durar semanas ou meses. O uso dessas medicações fragiliza o sistema imune, facilitando o surgimento de infecções e favorecendo a necessidade de internamentos prolongados. (NUCCI e MAIOLINO, 2010; BEEBE et al., 2018; MEDRANO et al., 2018; BHANDARI et al., 2020).

Ainda, o uso dessas medicações afeta a composição corporal, levando ao aumento do percentual de gordura em detrimento da massa corporal magra. Apesar de os corticoides serem famosos por aumentar o apetite e favorecer o ganho de peso, seus efeitos colaterais estão associados à retenção hídrica e de sódio, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, perda de massa muscular e desmineralização óssea. Enquanto isso, os demais medicamentos para controle e tratamento da DECH favorecem a redução da ingestão alimentar por causarem náusea, vômito, desconforto abdominal e alteração do paladar, que, em conjunto, predispõem à desnutrição, maior tempo de internamento e mortalidade. Assim, o estado nutricional do paciente pode ser um fator independente e modificável que influencia a gravidade da DECH (CAMPOS et al., 2014; KERBY et al., 2018; YU et al., 2019).

Apesar de os avanços científicos ao longo dos anos terem apontado melhorias na sobrevida global de pacientes com DECH, observa-se que as

taxas de sobrevida são de somente 40% para pacientes que desenvolvem grau III e IV da doença (KHOURY et al., 2017). Yu et al. (2019) realizaram estudo retrospectivo, entre janeiro de 2009 e dezembro de 2013, com 7.478 pacientes submetidos ao TCTH e compararam aqueles que desenvolveram DECH-a com os que não foram acometidos. Concluíram, então, que a taxa de mortalidade hospitalar foi três vezes maior e o tempo de internamento foi 62% mais elevado em pacientes que desenvolveram DECH-a. Pacientes com idade inferior a 18 anos apresentaram menor mortalidade quando comparados aos adultos, porém a DECH-a foi associada a maior taxa de mortalidade hospitalar em todas as faixas etárias.

2.3 ALTERAÇÕES NUTRICIONAIS NO TCTH

O TCTH é responsável por importantes alterações metabólicas e nutricionais decorrentes principalmente da presença simultânea de sintomas gastrointestinais como náusea, vômito, diarreia, mucosite e neutropenia, que dificultam a manutenção de uma alimentação suficiente (CAMPOS et al., 2014; FUJI et al., 2015; LORENC et al., 2020).

2.3.1 Ingestão Alimentar e Necessidades Nutricionais

O déficit na ingestão alimentar costuma estar presente desde o período de condicionamento e se agravar na segunda e terceira semanas após o TCTH, quando o consumo chega a ser inferior a 30% das recomendações calóricas e proteicas diárias (JUSTINO, 2004). Como resultado da baixa ingestão alimentar e do estado hipercatabólico, é frequente os pacientes apresentarem balanço nitrogenado negativo e níveis reduzidos de albumina plasmática até a terceira semana após o TCTH (FUJI et al., 2015; SOUZA et al., 2018).

As necessidades energéticas desses pacientes podem variar entre 130% e 150% do gasto energético basal, que corresponde de 30 a 50kcal/kg de peso corporal por dia (MUSCARITOLI et al, 2002; MARTIN-SALCES, 2008). Devido ao hipermetabolismo, a recomendação de proteína também aumenta, variando entre 1,2 a 2,0g/kg de peso diariamente (AKBULUT, 2013).

Portanto, o estado nutricional adequado prévio ao transplante é de fundamental relevância no prognóstico pós-TCTH. O tempo de “pega” do enxerto é menor em pacientes bem nutridos, enquanto a desnutrição está associada ao aumento das taxas de mortalidade, complicações, custos médicos, redução da qualidade de vida e maior permanência hospitalar. Do mesmo modo, pacientes com sobrepeso e obesidade possuem maiores taxas de mortalidade sem recidiva da doença de base, devido às modificações na dosagem da quimioterapia e farmacocinética com pior resposta ao tratamento quimioterápico (CAMPOS et al., 2014; FUJI et al., 2015; PEREIRA et al., 2015; PAVIGLIANITI et al., 2018; LORENC et al., 2020).

Além disso, os níveis de vitaminas encontram-se alterados nos pacientes submetidos ao TCTH como resultado da baixa ingestão e má absorção, como também pelo uso de medicamentos e radiação. Embora uma fração de micronutrientes seja reposta por infusões de plasma, a má absorção e o aumento das necessidades pelo transplante resultam na deficiência de macro e micronutrientes, e consequentemente alteram a composição corporal (MUSCARITOLI et al., 2002).

2.3.2 Composição Corporal e Desfechos Clínicos

A antropometria caracteriza-se como um método simples, de fácil realização, não invasiva e de baixo custo para auxiliar no monitoramento do perfil nutricional do paciente seja no período pré, pós ou no internamento para o TCTH. As medidas mais aferidas são: peso, altura, circunferências e pregas corporais, que são utilizadas para o cálculo de medidas secundárias como Índice de Massa Corporal (IMC) e Área Muscular do Braço (AMB) (THOMÁZ et al., 2015; PAVIGLIANITI et al., 2018).

Paviglianiti et al. (2018), em estudo retrospectivo com pacientes pediátricos submetidos ao TCTH de cordão umbilical, constataram que pacientes com IMC abaixo do percentil 5 possuíam risco aumentado de desenvolver DECH-a grau II a IV. Em estudo realizado com pacientes portadores de Anemia de Fanconi submetidos ao TCTH, constatou-se que a recuperação do peso corporal a níveis de eutrofia leva em torno de 1,5 ano após o TCTH (SILVA et al., 2017).

Em pacientes adultos submetidos ao TCTH alogênico, a AMB abaixo do percentil 15 teve correlação com DECH e mortalidade em 180 dias após o transplante, sendo mais sensível do que o IMC e o percentual de perda de peso (THOMÁZ et al., 2015). Crianças diagnosticadas com doenças hematológicas malignas e AMB abaixo do percentil 5 também apresentaram resultados piores após o TCTH alogênico, do que aquelas que estavam abaixo do percentil 5 para IMC (HOFFMEISTER et al., 2013).

Sendo assim, a AMB reflete a reserva de tecido muscular e já se sabe que a perda de massa muscular está associada à desnutrição proteico-calórica, piores resultados clínicos entre pacientes hospitalizados, maior risco de infecção e maior tempo de internamento (HOFFMEISTER et al., 2013; THOMÁZ et al., 2015).

2.4 VITAMINA D

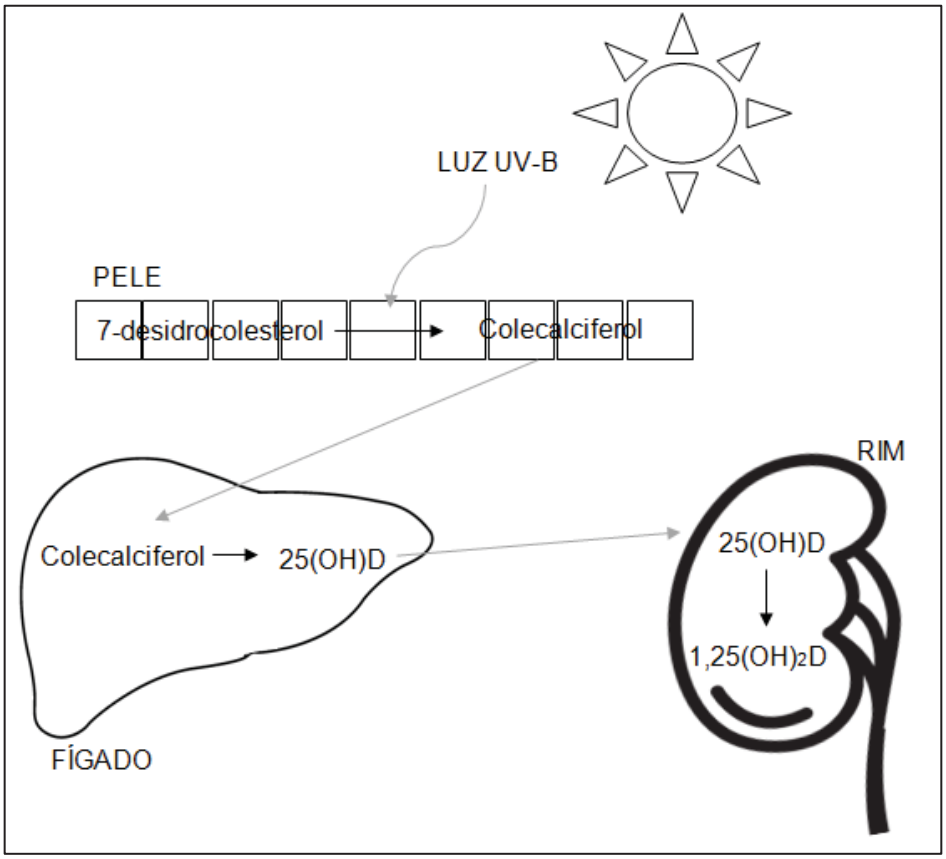
As vitaminas D são um grupo de esteroides que apresentam funções similares às dos hormônios. A vitamina D é sintetizada na pele por ação dos raios ultravioleta-radiação B, porém, se a exposição solar for insuficiente, é essencial que a vitamina D seja fornecida por fontes alimentares – peixes, ovo cozido, carnes e vísceras, manteiga, iogurte (HANDS, 1999). Na natureza, é encontrada em duas formas diferentes: o ergocalciferol (vitamina D_2) e o colecalciferol (vitamina D_3). Para desempenhar suas funções, a vitamina D precisa ser transformada em sua forma ativa 1,25 di-idroxicolecalciferol ($1,25(OH)_2D$), chamado de calcitriol (BARGER-LUX e HEANEY, 2002).

Além do seu papel clássico na manutenção de níveis adequados de cálcio e fósforo no sangue, ela também age na secreção de insulina, na síntese e secreção de hormônios tireoidianos e paratireoidianos; na inibição da produção de interleucina por linfócitos T ativos, e de imunoglobulina por linfócitos B ativados; na diferenciação de células precursoras de monócitos; e na modulação da proliferação celular. Receptores de vitamina D existem em diversos tecidos, incluindo células hematopoiéticas e linfoides, sugerindo sua relação nas respostas imunes inatas e adaptativas (YOUSSEF et al., 2011; HAUSSLER et al., 2013; PRIETL et al., 2013).

2.4.1 Metabolismo da Vitamina D

A vitamina D_3 é formada na pele pela irradiação do 7-deidrocolesterol pelos raios UV-B, o qual é absorvido pela circulação sanguínea. Tanto o colecalciferol formado na pele quanto a vitamina D proveniente de fontes alimentares serão metabolizadas para gerar o hormônio ativo. A ativação inicia no fígado com a primeira hidroxilação na posição 25. O produto da reação é o calcidiol [25(OH)D], a forma predominante da vitamina D no plasma e a principal forma de armazenamento da vitamina. Nos túbulos proximais dos rins o 25(OH)D é posteriormente hidroxilado na posição 1, resultando na formação de $1,25(OH)_2D$ (MORAIS, COMINETTI e COZZOLINO, 2020) (FIGURA 2).

FIGURA 2 – METABOLISMO DA VITAMINA D



FONTE: A autora (2021).
LEGENDA: Luz UV-B: luz ultravioleta-radiação B; 25(OH)D: calcidiol; $1,25(OH)_2D$: calcitriol.

2.4.2 Vitamina D e TCTH

Há poucos estudos longitudinais sobre deficiência de vitamina D em pacientes pediátricos submetidos ao TCTH e suas consequências. Porém, sabe-se que as crianças correm um risco particular de inadequação do crescimento e anormalidades ósseas por deficiência prolongada de vitamina D, manifestando-se como raquitismo. Por outro lado, os adultos não apresentam anormalidades esqueléticas visíveis, mas manifestações de osteomalácia, causando dor óssea latejante. Esses dados apoiam possíveis diferenças importantes nas manifestações clínicas da deficiência de vitamina D entre crianças e adultos (WACKER e HOLIK, 2013).

A quimioterapia prévia, radiação, nutrição inadequada, necessidades nutricionais aumentadas e exposição solar limitada favorecem a deficiência de vitamina D em pacientes submetidos ao TCTH (MUSCARITOLI et al., 2002). Campos et al. (2014), ao avaliarem crianças e adolescentes submetidos ao TCTH alogênico, encontraram consumo insuficiente de vitamina D e redução na densidade mineral óssea, piora do estado nutricional e menores níveis séricos de vitamina D após 180 dias do transplante.

Entre 55% a 70% dos pacientes pediátricos em pré-TCTH apresentam deficiência de vitamina D (CAMPOS et al., 2014; BECHARD et al., 2015; WALLACE et al., 2015). Estudos correlacionam essa deficiência com risco aumentado de reativação do citomegalovirus (CMV), recidiva da doença de base, desenvolvimento de DECH e maior mortalidade (VON BAHR et al, 2015; MEDRANO et al, 2018).

3 METODOLOGIA

Este estudo teve caráter observacional longitudinal e retrospectivo e foi formalmente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR) (347232140.0.0000.0096).

3.1 PARTICIPANTES

Foram selecionados registros de atendimento de pacientes pediátricos atendidos no Serviço de Transplante de Medula Óssea (STMO) do CHC-UFPR, com idade de 01 ano a 14 anos e 11 meses – uma vez que no Serviço de Transplante de Medula Óssea do CHC-UFPR são acompanhados pelos médicos da pediatria pacientes com idade até 14 anos e 11 meses , de ambos os sexos e que tenham sido submetidos ao TCTH alogênico, aparentado ou não aparentado, para tratamento de doença de base hematológica maligna, desordens não malignas da medula óssea ou doenças genéticas.

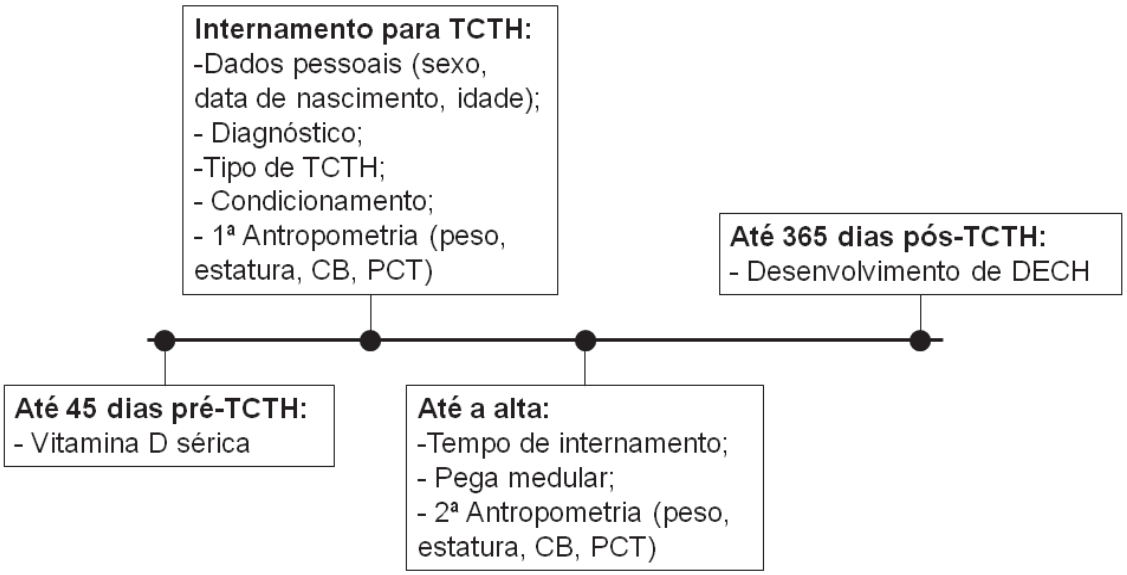
O período de internamento considerado para coleta de dados foi entre janeiro de 2010 a junho de 2018. Pacientes em que não foi possível localizar os registros de dosagem sérica de vitamina D pré-transplante e aqueles que necessitaram ser submetidos a outro TCTH em menos de um ano da realização do primeiro foram excluídos do estudo. Os dados dos pacientes selecionados foram coletados de 45 dias prévios ao internamento para a realização do transplante até 365 dias pós-TCTH.

3.2 DADOS CLÍNICOS

Para a caracterização da população estudada, foram coletados do prontuário individual impresso e eletrônico os seguintes dados: sexo, data de nascimento, idade no momento do transplante, diagnóstico, tipo de TCTH ao qual foi submetido (alogênico aparentado ou não aparentado), regime de condicionamento utilizado (mieloablativo ou não mieloablativo), tempo de pega medular, tempo de internamento, dados antropométricos – aferidos até 48 horas após o internamento e os dados aferidos na última avaliação antes da

alta (peso, estatura, circunferência do braço – CB – e prega cutânea triciptal – PCT) –, dosagem sérica de vitamina D pré-transplante, desenvolvimento de DECH e mortalidade. Na Figura 3, estão descritos os períodos e os dados coletados.

FIGURA 3 – FLUXOGRAMA DOS PERÍODOS E DADOS COLETADOS



FONTE: A autora (2021).
LEGENDA: TCTH: transplante de células tronco hematopoiéticas; CB: circunferência do braço; PCT: prega cutânea triciptal; DECH: doença do enxerto contra o hospedeiro.

3.3 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL ANTROPOMÉTRICA

A avaliação nutricional antropométrica foi realizada por nutricionistas treinadas da Unidade de Transplante de Medula Óssea do CHC-UFPR, seguindo o protocolo desse Serviço, que tem por base as recomendações de avaliação nutricional antropométrica sugeridas pela *World Health Organization* (WHO, 1995) e está descrito nos subitens a seguir.

Foi considerada como medida antropométrica de internação aquelas medidas aferidas em até 48 horas após o internamento para a realização do TCTH e antes do início do condicionamento. E como medida antropométrica de alta foi considerada a última avaliação realizada antes da alta.

3.3.1 Peso e Estatura em Menores de Dois Anos

Para pacientes com idade igual ou inferior a dois anos, o peso foi aferido em balança pediátrica digital. A criança, sem roupas, foi posicionada deitada ou sentada, no centro da balança, e então foi realizada a leitura do peso (WHO, 1995).

O comprimento foi aferido com antropômetro. A criança foi posicionada deitada, descalça e sem adereços na cabeça. Tomou-se o cuidado de que a cabeça ficasse apoiada na parte fixa do equipamento, enquanto o pescoço se mantivesse reto, o queixo afastado do peito, os braços estendidos ao longo do corpo, as nádegas e calcanhares em contato com a superfície onde o antropômetro estava apoiado, garantindo que os joelhos estivessem estendidos. No momento da aferição, a parte móvel do equipamento foi apoiada nas plantas dos pés da criança e realizada a leitura do comprimento (WHO, 1995).

3.3.2 Peso e Altura em Maiores de Dois Anos

Em pacientes com idade superior a dois anos, o peso foi obtido a partir de balança digital com peso máximo suportado de 200Kg. O paciente foi orientado a permanecer descalço, com o mínimo possível de vestimenta ou roupas leves, em posição ereta, com os pés juntos no centro da plataforma e com os braços soltos ao lado do corpo, mantendo a posição ao longo da tomada do peso (WHO, 1995).

A altura foi aferida a partir de estadiômetro vertical de 2,00m. O paciente permaneceu descalço e sem adornos na cabeça, sendo posicionado de costas para o estadiômetro, em posição ereta, com os braços soltos ao longo do tronco, de modo que as superfícies posteriores dos calcanhares, panturrilhas, nádegas, região occipital e cabeça ficassem em contato com o equipamento. A cabeça era posicionada no plano horizontal de Frankfurt (linha horizontal imaginária traçada entre o trágus da orelha e a base da órbita ocular) e a mensuração foi realizada no ponto mais alto da cabeça, com pressão suficiente para comprimir o cabelo, após ser solicitado ao paciente que

inspirasse profundamente e permanecesse em apneia respiratória por alguns segundos para a tomada da medida (WHO, 1995).

3.3.3 Índice de Massa Corporal e Classificação do Estado Nutricional

Com os dados de peso e altura foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC), a partir da equação: IMC = peso (kg)/altura(m)². Então, a classificação do estado nutricional foi realizada com auxílio do software WHO Anthro® para os pacientes com idade inferior a 05 anos e o software WHO Anthro Plus® para aqueles com idade entre 05 e 14 anos e 11 meses. Para interpretação dos valores encontrados foram adotados valores de Escore Z, conforme os pontos de corte estabelecidos pela WHO para: estatura para idade (E/I), IMC para idade (IMC/I) e peso para idade (P/I) (WHO, 2006; 2007), conforme apresentado nos QUADROS 1, 2 e 3. É valido lembrar que a classificação P/I é realizada apenas até os 10 anos, segundo a Organização Mundial da Saúde.

QUADRO 1 – CLASSIFICAÇÃO NUTRICIONAL DE ESTATURA PARA IDADE

CLASSIFICAÇÃO	**DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL**
< Escore-Z -3	Muito baixa estatura para a idade
≥ Escore-Z -3 e < Escore-Z -2	Baixa estatura para a idade
≥ Escore-Z -2	Estatura adequada para a idade

FONTE: WHO (2006; 2007).

QUADRO 2 – CLASSIFICAÇÃO NUTRICIONAL DE PESO PARA IDADE

CLASSIFICAÇÃO	**DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL**
< Escore-Z -3	Muito baixo peso para a idade
≥ Escore-Z -3 e < Escore-Z -2	Baixo peso para a idade
≥ Escore-Z -2 e ≤ Escore-Z +2	Peso adequado para a idade
> Escore-Z +2	Peso elevado para a idade

FONTE: WHO (2006).

QUADRO 3 – CLASSIFICAÇÃO NUTRICIONAL DE IMC PARA IDADE

(continua)

CLASSIFICAÇÃO	**DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL**
< Escore-Z -3	Magreza acentuada

(conclusão)

CLASSIFICAÇÃO	DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL
≥ Escore-Z -3 e < Escore-Z -2	Magreza
≥ Escore-Z -2 e ≤ Escore-Z +1	Eutrofia
≥ Escore-Z +1 e ≤ Escore-Z +2	Risco de sobrepeso
≥ Escore-Z +2 e ≤ Escore-Z +3	Sobrepeso
> Escore-Z +3	Obesidade

FONTE: WHO (2006, 2007).
LEGENDA: IMC - Índice de Massa Corporal.

3.3.4 Composição Corporal

As aferições de circunferência do braço e prega cutânea triciptal foram realizadas com o paciente em pé; na impossibilidade dessa posição, tomaram-se as medidas com o paciente sentado. A CB, preferencialmente do braço direito, foi aferida com fita antropométrica inelástica e precisão de 0,1cm, sendo marcado com uma caneta o ponto médio entre o processo acromial da escápula e o olecrano da ulna. O braço permaneceu paralelo ao corpo e a fita antropométrica foi passada ao redor do braço, sobre a marca da caneta (FRISANCHO, 2011). Foram realizadas três medidas de CB e considerada a média, em centímetros, para o registro.

Para a aferição da PCT, foi separado o tecido adiposo do músculo tricipital com o dedo polegar e indicador, aproximadamente 1,00cm acima do ponto médio marcado anteriormente. Com o adipômetro *Lange*® (*Cambridge Instrument*, Cambridge, MA) foi avaliado o tecido adiposo pinçado e feita leitura do resultado em milímetros (FRISANCHO, 2011). Também foram realizadas três medidas de PCT, e em seguida calculada a média para ser considerada no registro de atendimento.

Para determinação da Área Muscular do Braço (AMB), foi utilizada a fórmula proposta por Heymsfield et al. (1982):

$$AMB\ (cm^2) = \frac{[CB\ (cm) - \pi \times PCT\ (mm)]^2}{4\pi}$$

onde: AMB = área muscular do braço
CB = circunferência do braço
PCT = prega cutânea tricipital

Os dados de CB, PCT e AMB foram classificados de acordo com a distribuição de Percentis (FRISANCHO, 2011), levando em consideração sexo e idade. Adotou-se como ponto de corte para normalidade valores acima do Percentil 15 (THOMÁZ et al., 2015).

3.4 DOSAGEM SÉRICA DE VITAMINA D

Os níveis séricos de vitamina D foram avaliados pelo metabólito 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) através da dosagem por quimioluminescência no laboratório do CHC-UFPR até 45 dias pré-TCTH.

O método de ensaio laboratorial por quimiluminescência determina a quantidade de 25(OH)D total no soro ou plasma. Durante a primeira incubação, a 25(OH)D é dissociada da sua proteína de ligação e liga-se ao anticorpo específico na fase sólida. Ao fim de 10 minutos, é adicionado o marcador vitamina D ligado a um derivado de isoluminol. Após uma segunda incubação de 10 minutos, o material não ligado é removido com um ciclo de lavagem. Subsequentemente, os reagentes iniciadores são adicionados e inicia-se uma reação quimioluminescente rápida. O sinal de luz é medido por um fotomultiplicador como unidades de luz relativas, sendo inversamente proporcional à concentração de 25(OH)D nos calibradores, nos controles ou nas amostras. Os valores séricos ou plasmáticos de 25(OH)D medidos encontram-se entre 4,0-150 ng/mL. A concentração de 25(OH)D é apresentada em ng/ml (ALVES et al., 2012).

3.5 PEGA MEDULAR

A pega medular foi diagnosticada pela equipe médica nos pacientes que sobreviveram mais de 28 dias pós-TCTH e que apresentaram contagem absoluta de neutrófilos igual ou superior a 500/mm³ por três dias consecutivos, para pega neutrofílica. A pega plaquetária foi confirmada, pela equipe, quando a contagem de plaquetas foi igual ou superior 20.000/mm³ por três dias consecutivos e que permaneceram sem transfusões por sete dias (PETTERSON, 2009). Os pacientes que apresentaram apenas pega neutrofílica foram considerados com pega medular parcial.

3.6 DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO

O diagnóstico e classificação da DECH foram realizados pela equipe médica com base no quadro clínico apresentado pelo paciente. Para este estudo, levou-se em consideração os diagnósticos em até 365 dias após o TCTH. A classificação clínica e estadiamento da DECH-a e da DECH-c seguiu os critérios propostos por Rowlings et al. (1997) e Filipovich et al. (2005), respectivamente (TABELAS 2, 3 e 4). Nesses critérios, fica evidente que a DECH-a normalmente acomete os pacientes nos primeiros 100 dias pós-TCTH, e que utilizaram condicionamento não mieloablativo (BRASIL, 2016). Já na DECH-c, os sintomas podem aparecer ao longo de três anos pós-TCTH e ocorre fibrose e atrofia de um ou mais órgãos. A estratificação e classificação tanto da DECH-a quanto da DECH-c podem ser realizadas a partir do número de órgãos e no grau de envolvimento de cada órgão afetado (FILIPOVICH et al., 2005; CHOI et al., 2010).

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas com o programa IMB® SPSS® Statistic 22. Foi realizado teste para avaliar o tipo de distribuição dos dados paramétricos ou não paramétricos. Os dados com distribuição normal foram apresentados em números e percentual, e os dados com distribuição não normal foram apresentados em mediana e intervalo de confiança (IC). Considerou-se intervalo de confiança de 95% para todas as análises.

A sensibilidade e especificidade da vitamina D foi testada por meio da construção de curvas ROC (*Receiver Operator Characteristic Curves*), considerando mortalidade como desfecho, tendo expectativa de área sob a curva maior que 0,5.

Foi utilizado o método de *Kaplan-Meier* de análise de sobrevivência para avaliar a diferença entre as curvas. As curvas foram divididas conforme o ponto de corte para mortalidade e para vitamina D.

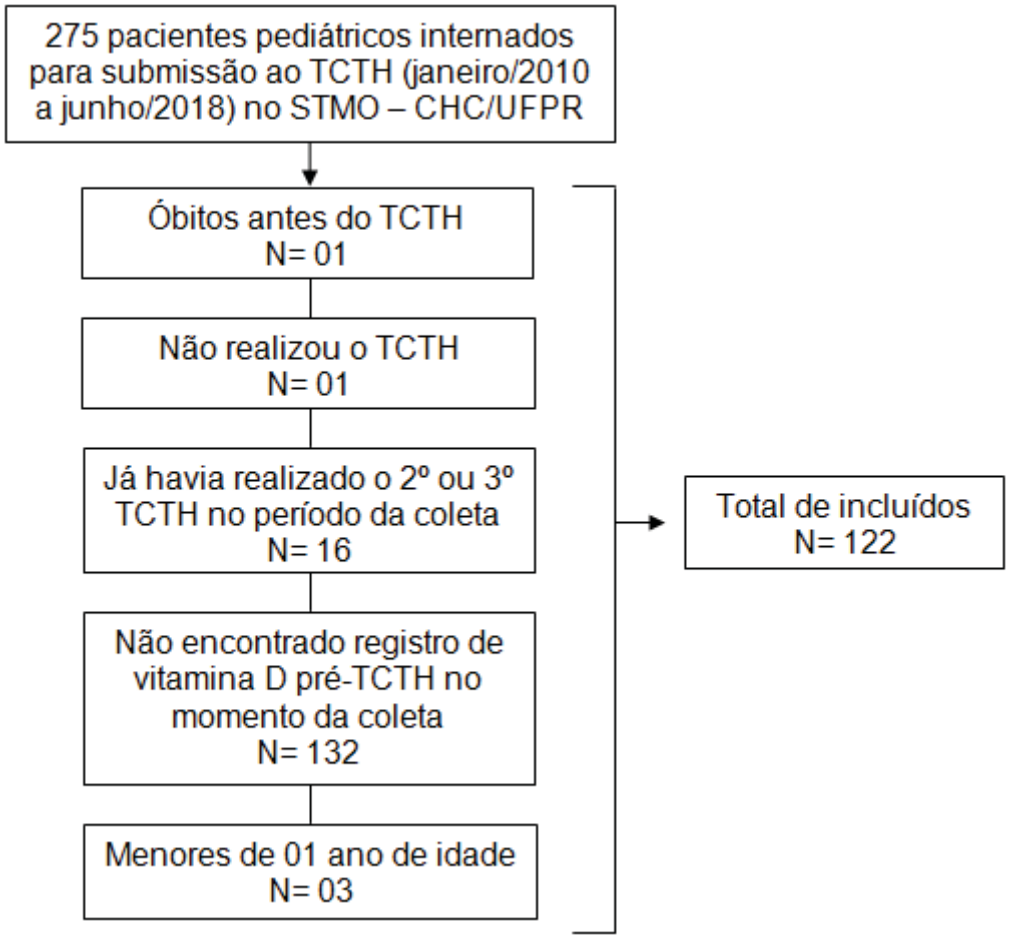
Para avaliar a possível relação entre vitamina D e mortalidade, foi utilizada a regressão logística controlada para DECH, diagnóstico (doença

maligna ou não maligna), idade, sexo, tipo de transplante, IMC/I (no internamento e na alta) e AMB (no internamento e na alta).

4 RESULTADOS

Nos 08 anos de registros avaliados, 275 pacientes pediátricos foram internados para submissão ao TCTH; destes, 122 foram selecionados para o estudo por atenderem aos critérios de inclusão. A seguir, o fluxograma de seleção de pacientes (FIGURA 4):

FIGURA 4 – SELEÇÃO DE PACIENTES PARA PARTICIPAR DO ESTUDO



FONTE: A autora (2021).
LEGENDA: N: número; TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas; STMO-CHC/UFPR: Serviço de Transplante de Medula Óssea do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

A amostra foi composta por pacientes com mediana de idade de 8,4 anos (IC: 7,2 – 8,5), sendo que o paciente mais jovem tinha 1 ano de idade e o mais velho 14,8 anos. Aproximadamente 71% da amostra foi composta por indivíduos do sexo masculino.

O TCTH não aparentado foi o mais realizado pelos participantes da pesquisa (63,1%). As principais causas que levaram ao tratamento por meio do transplante foram doenças não malignas (81,2%) e a maioria dos pacientes foi submetida a regimes de condicionamentos não mieloablativos (56,6%).

O período de internamento total variou de 23 a 115 dias, e durante o acompanhamento - 365 dias pós-TCTH -, 48 (39,3%) pacientes desenvolveram DECH aguda e/ou crônica. Três pacientes apresentaram perda do enxerto e realizaram um segundo TCTH no período estudado. Os dados desses pacientes foram utilizados até o momento da perda do enxerto, após esse período os dados foram excluídos da amostra. Durante o período de 365 pós TCTH, 10 pacientes foram a óbito, sendo que destes, 6 apresentaram algum grau de DECH. Na TABELA 4, estão apresentadas as características clínicas dos pacientes.

TABELA 4 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

(continua)

VARIÁVEL	**ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS***
Sexo	
Masculino	87 (71,3%)
Feminino	35 (28,7%)
Idade (anos)	8,4 (7,2 – 8,5)
Tipo de TCTH	
Aparentado	45 (36,9%)
Não aparentado	77 (63,1%)
Diagnóstico	
Doenças não malignas:	99 (81,2%)
Anemia de Fanconi	43 (35,2%)
Síndrome de Wiskott-Aldrich	21 (17,2%)
Anemia Aplástica Severa	15 (12,3%)
Disceratose Congênita	6 (4,9%)
Outras**	14 (11,5%)
Doenças malignas:	23 (18,8%)
Leucemia Linfoblástica Aguda	18 (14,8%)
Leucemia Mielóide Aguda	2 (1,6%)

(conclusão)

VARIÁVEL	ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS*
Outras***	3 (2,5%)
Condicionamento	
Mieloablativo	53 (43,4%)
Não mieloablativo	69 (56,6%)
Tempo de Internamento (dias)	34,5 (36,0 – 41,2)
Presença de DECH em 01 ano pós-TCTH	
Sim	48 (39,3%)
Não	74 (60,7%)
Forma de DECH	
DECH-a	27 (56,3%)
DECH-c	12 (25%)
DECH-a + DECH-c	9 (18,8%)
Vitamina D (ng/mL)**	23,9 (23,7 – 27,4)
<30ng/mL	87 (71,3%)
≥30ng/mL	35 (28,7%)

FONTE: A autora (2021).
LEGENDA: TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas. DECH: doença do enxerto contra o hospedeiro. DECH-a: doença do enxerto contra o hospedeiro aguda, DECH-c: doença do enxerto contra o hospedeiro crônica.
*Os dados com distribuição normal são apresentados em nº e (%) e os dados com distribuição não normal são apresentados em mediana e (IC).
**Outras doenças não malignas: Adenoleucodistrofia; Anemia de Blackfan-Diamond; Doença Granulomatosa Crônica; Imunodeficiência Combinada Grave; Imunodeficiência DOCK-8; Mucopolissacaridose; Síndrome Chediak-Higaski; Síndrome Mielodisplásica.
***Outras doenças malignas: Leucemia Mielóide Crônica; Leucemia Mielomonocítica Juvenil; Linfoma Anaplásico de Grandes Células T.
****Foi adotada a classifiação da SBEM para vitamina D.

4.1 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL ANTROPOMÉTRICA COMPARATIVA PRÉ E PÓS-TCTH

Quando comparados os dados antropométricos do dia do internamento e da alta – intervalo que variou de 23 a 115 dias pós-TCTH –, observou-se redução significativa nos valores de IMC, CB, PCT, AMB e Escores Z de P/I e IMC/I (TABELA 5).

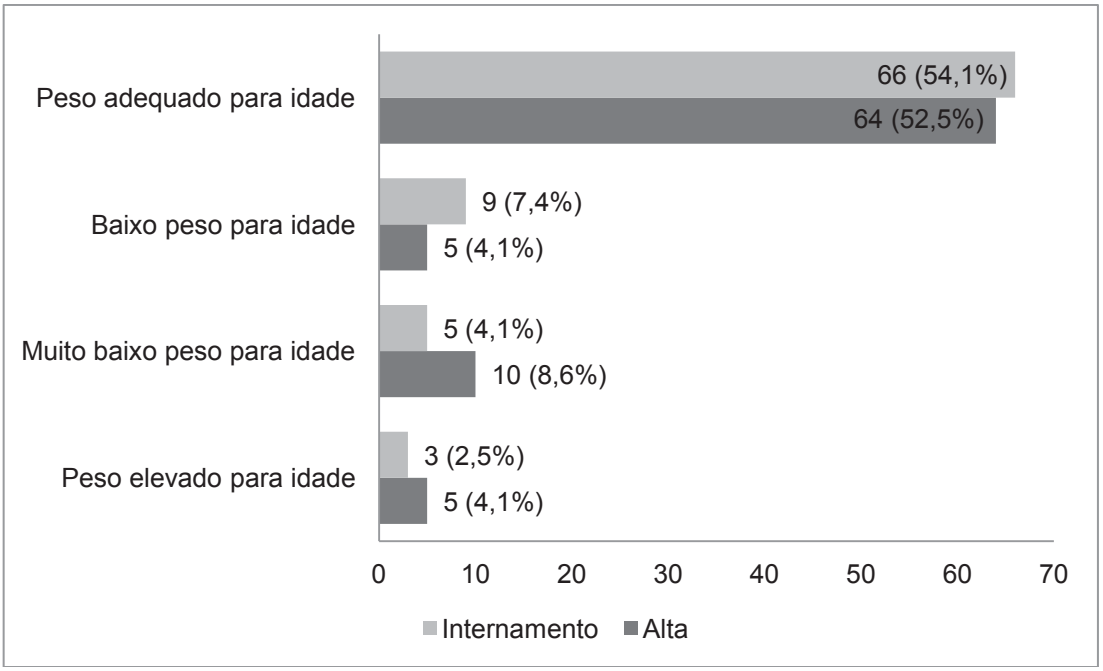
TABELA 5 – VARIAÇÃO DOS DADOS ANTROPOMÉTRICOS DO INTERNAMENTO À ALTA HOSPITALAR

Variáveis	**N**	**Internamento**	**N**	**Alta**	***p***
IMC (kg/m²)	122	17,0 (10,8 – 32,1)	122	15,8 (7,99 – 28,22)	0,000
P/I (Escore Z)*	84	-0,1 (-6,4 – 4,4)	84	-0,8 (-7,47 – 5,76)	0,002
E/I (Escore Z)	122	-1,0 (-8,14 – 8,66)	122	-1,0 (-8,14 – 8,66)	0,885
IMC/I (Escore Z)	122	0,5 (-4,42 – 6,27)	122	-0,2 (-7,05 – 7,19)	0,000
CB (cm)	117	18,8 (12,0 – 33,7)	112	18,0 (10,8 – 30,2)	0,000
PCT (mm)	110	9,6 (4,5 – 35,0)	106	8,3 (3,0 – 30,0)	0,000
AMB (cm²)	109	19,9 (8,6 – 45,5)	105	18,4 (7,7 – 44,7)	0,000

FONTE: A autora, 2021.
LEGENDA: IMC: Índice de Massa Corporal; P/I: peso para idade; E/I: estatura para idade; IMC/I: índice de massa corporal para idade; CB: circunferência do braço; PCT: prega cutânea triciptal; AMB: área muscular do braço.
*P/I: classificado até 10 anos.
**Para as análises estatísticas foi utilizado o test t.

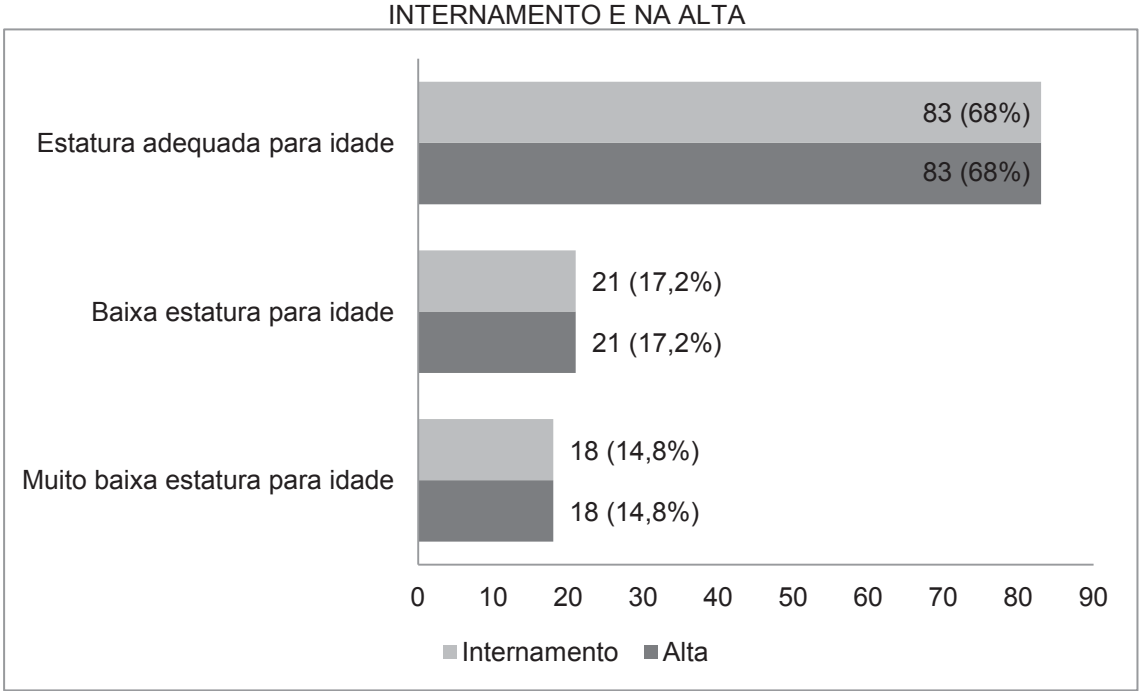
A baixa estatura ou muito baixa estatura para idade esteve presente em 32% (n=39) dos pacientes, já no início do internamento. O número de pacientes que apresentaram algum grau de magreza dobrou até a alta, passando de 11 para 22 casos (GRÁFICOS 1, 2 e 3; TABELA 6).

GRÁFICO 1 – CLASSIFICAÇÃO DE PESO PARA IDADE (SEGUNDO ESCORE Z) NO INTERNAMENTO E NA ALTA



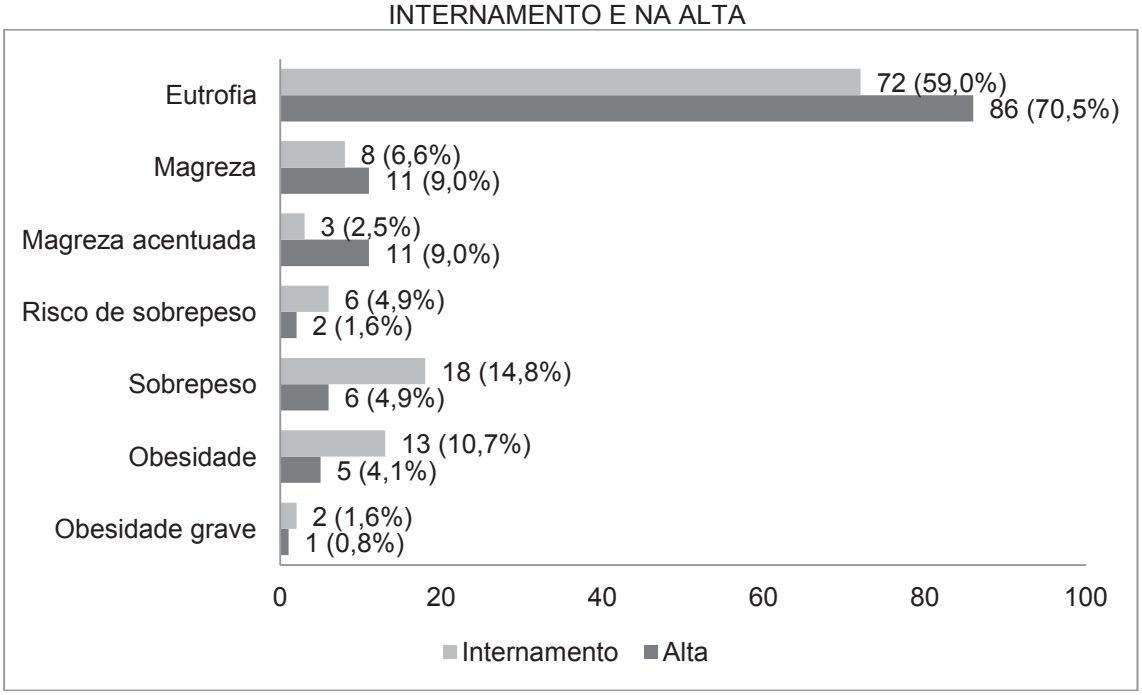
FONTE: A autora, 2021.
LEGENDA: Peso para idade é realizada apenas até os 10 anos, segundo a Organização Mundial da Saúde. Assim, o número de pacientes que compõem esta classificaçãoé igual a 84.

GRÁFICO 2 – CLASSIFICAÇÃO DE ESTATURA PARA IDADE (SEGUNDO ESCORE Z) NO INTERNAMENTO E NA ALTA



FONTE: A autora, 2021.

GRÁFICO 3 – CLASSIFICAÇÃO DE IMC PARA IDADE (SEGUNDO ESCORE Z) NO INTERNAMENTO E NA ALTA



FONTE: A autora, 2021.
LEGENDA: IMC: índice de massa corporal.

TABELA 6 – CLASSIFICAÇÃO DA CB, PCT E AMB PELO PERCENTIL 15

Variáveis	N	Internamento	N	Alta
CB (cm)	117		112	
Percentil <15		21 (17,2%)		41 (33,6%)
Percentil >15		96 (78,7%)		71 (58,2%)
Ausentes		5 (4,1%)		10 (8,2%)
PCT (mm)	110		106	
Percentil <15		18 (14,8%)		32 (26,2%)
Percentil >15		92 (75,4%)		74 (60,7%)
Ausentes		12 (9,8%)		16 (13,1%)
AMB (cm²)	109		105	
Percentil <15		39 (32,0%)		54 (44,3%)
Percentil >15		70 (57,4%)		51 (41,8%)
Ausentes		13 (10,7%)		17 (13,9%)

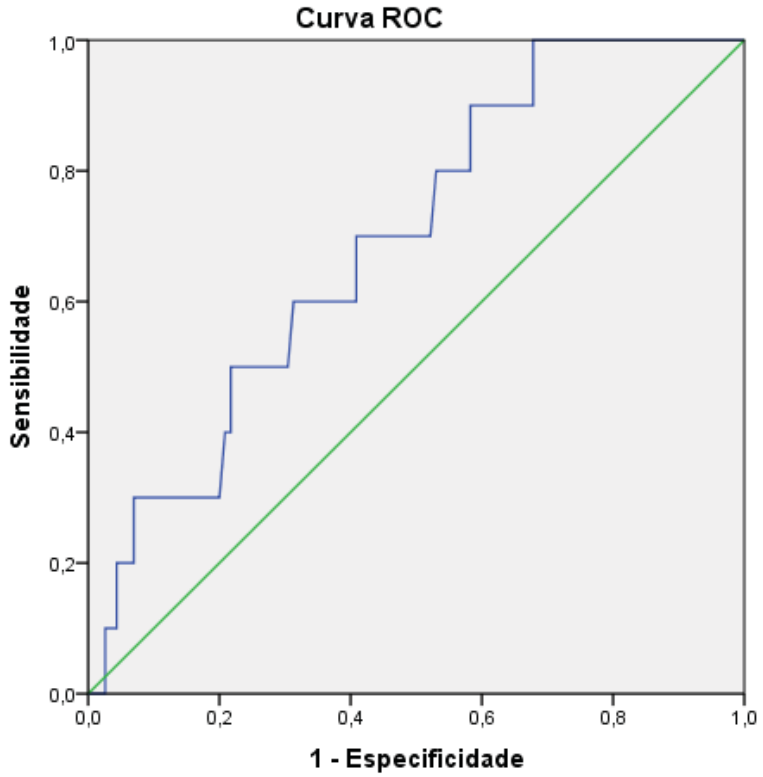
FONTE: A autora, 2021.
LEGENDA: CB: circunferência do braço; PCT: prega cutânea triciptal; AMB: área muscular do braço.

4.2 IDENTIFICAÇÃO DO VALOR PROGNÓSTICO DE VITAMINA D

A fim de descrever a capacidade discriminativa do teste diagnóstico para vitamina D, utilizou-se a curva ROC que permite colocar em evidência os valores para os quais existe maior otimização da sensibilidade em função da especificidade.

Após construção da curva ROC utilizando mortalidade (até 365 dias pós-TCTH) como desfecho, encontrou-se o ponto de corte para vitamina D de 26,05ng/mL com 90% de sensibilidade, 41,7% de especificidade e área sob a curva: 0,693 (GRÁFICO 4).

GRÁFICO 4 - CURVA ROC PARA MELHOR PONTO DE CORTE DE VITAMINA D PARA MORTALIDADE

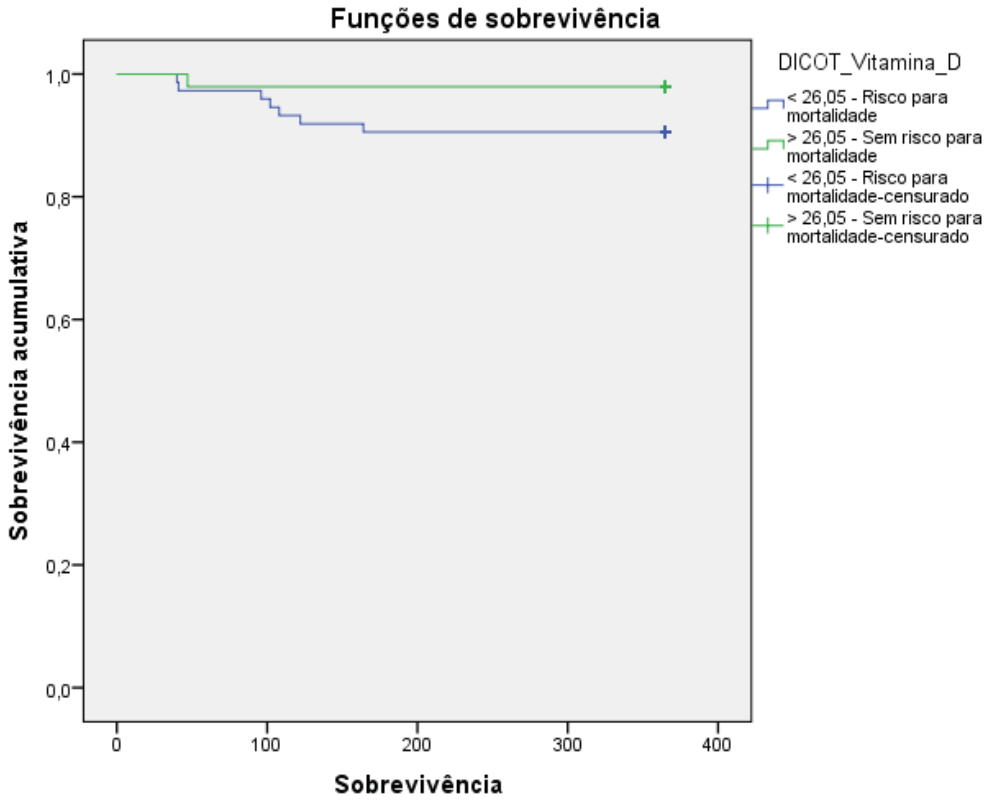


DESCRIÇÃO DO GRÁFICO: Curva ROC para identificar um ponto de corte para a vitamina D sérica como prognóstico para mortalidade. O ponto de corte 26,05ng/mL foi definido com base em 90% de sensibilidade e 41,7% de especificidade. Área sob a curva: 0,693.

O risco de mortalidade e correlação com vitamina D controlados para os confundidores – DECH (p=0,185), diagnóstico (doença maligna ou não maligna) (p=0,433), idade (p=0,411), sexo (p=0,295), tipo de transplante (p=0,623), IMC/I no internamento (p=0,543), IMC/I na alta (p=0,348), AMB no internamento (p=0,703) e na alta (p=0,823) – e avaliado por regressão logística, demonstrou que a vitamina D pode ser um parâmetro adequado como preditor de mortalidade nessa população.

Observou-se, ainda, que até aproximadamente 100 dias pós-TCTH, pacientes com vitamina D sérica abaixo de 26,05ng/mL pré-TCTH apresentaram mortalidade semelhante à dos pacientes com vitamina D sérica acima do ponto de corte. Porém, entre 100 e 180 dias pós-TCTH, as taxas de mortalidade tiveram aumento considerável em pacientes com vitamina D abaixo de 26,05ng/mL no pré-TCTH, em uma proporção de 7:1 (GRÁFICO 5).

GRÁFICO 5 – CURVA DE SOBREVIDA DOS PACEINTES CLASSIFICADOS ACIMA OU ABAIXO DO PONTO DE CORTE ESTABELECIDO PARA VITAMINA D



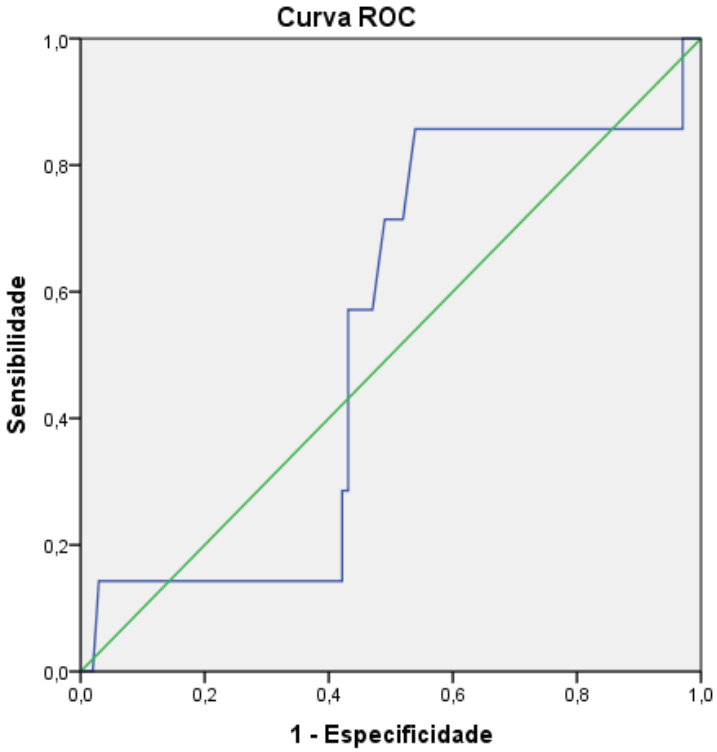
DESCRIÇÃO DO GRÁFICO: Curva Kaplan Meier de sobrevida de pacientes classificados acima ou abaixo do ponto de corte para a vitamina D.

4.3 ÁREA MUSCULAR DO BRAÇO E VITAMINA D

Quando realizada a correlação entre a área muscular do braço e vitamina D, observou-se associação positiva entre esses dois parâmetros ($p<0,05$), mostrado que quanto menor os níveis séricos de vitamina D, menor tende a ser a AMB.

Ao fazer a curva ROC de mortalidade para AMB foi encontrada área sob a curva igual a 0,530, não foi suficiente para confirmar que a redução da AMB está relacionada com o risco de mortalidade aumentada nesta população (GRÁFICO 6).

GRÁFICO 6 – CURVA ROC DE CORRELAÇÃO ENTRE ÁREA MUSCULAR DO BRAÇO E MORTALIDADE



DESCRIÇÃO DO GRÁFICO: Curva ROC para identificar possível correlação entre área muscular do braço e mortalidade. Área sob a curva: 0,53.

4.4 PEGA MEDULAR E VITAMINA D

Não foi encontrada correlação entre vitamina D e pega medular – neutrofílica e plaquetária – na população estudada ao realizar o teste estatístico de correlação de Pearson. Pega neutrofílica *versus* vitamina D resultou em p=0,714 (r=0,034) e a pega plaquetária *versus* vitamina D em p=0,052 (r=-0,182).

4.5 DECH E VITAMINA D

Para avaliar uma possível relação entre os níveis séricos de vitamina D e o desenvolvimento de DECH, foi utilizado o teste estatístico qui-quadrado de Pearson, que identificou que essas variáveis não estão associadas entre si (r= 0,407 e p=0,523). Sendo assim, na amostra estudada, não houve associação entre vitamina D e DECH.

5 DISCUSSÃO

Uma alta prevalência de deficiência de vitamina D foi detectada na população pediátrica pré-TCTH neste estudo, assim como encontrado em estudos anteriores, também com pacientes pediátricos (WALLACE et al., 2016; BEEBE et al., 2018; BHANDARI et al., 2020). Além do mais, diferente de estudos prévios, pudemos detectar um ponto de corte específico dos níveis séricos de 25(OH)D para essa população, considerando valores abaixo de 26,05ng/mL como preditor de mortalidade para esses pacientes. Assim, a determinação de valores de referência para situações clínicas específicas se mostra importante, visto que a deficiência de vitamina D pode ocorrer mesmo que os valores laboratoriais preconizados apontem o contrário, e que o limite inferior considerado adequado para a população geral pode não se aplicar aos pacientes pediátricos que necessitem de TCTH.

A discussão entre especialistas é constante, e, em 2020, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo publicou consenso atualizando os valores de adequação de vitamina D. Portanto, níveis séricos de 25(OH)D acima de 30ng/mL foram estabelecidos como ideais para indivíduos em condições clínicas específicas, dentre elas câncer e sarcopenia. Os autores afirmam ainda que os pontos de corte sugeridos anteriormente (entre 20 e 40ng/mL) podem subestimar a deficiência de vitamina D na população geral, visto que diferentes métodos laboratoriais são empregados nessa quantificação, o que pode gerar erro na leitura das análises (MOREIRA et al., 2020).

O risco aumentado de mortalidade no pós-TCTH, entre 100 e 180 dias, em crianças que apresentaram baixos níveis de vitamina D no periodo pré transplante corrobora com estudos anteriores, como o de Beebe et al. (2018), em que os autores também apontam aumento da mortalidade em um ano pós-TCTH, quando os níves de vitamina D estiveram abaixo do ideal no momento do transplante (HANSSON et al., 2014; BEEBE et al., 2018; HONG et al., 2020).

Wallace et al. (2015) avaliaram a correlação entre deficiência de vitamina D e mortalidade até 100 dias pós-TCTH em crianças, com idade média de 7,1 anos, e encontraram associação positiva (p=0,044). Hansson et

al. (2014) relataram melhora na sobrevida em crianças com doenças malignas que tinham vitamina D suficiente em comparação com aqueles que tinham vitamina D insuficiente. Já Von Bahr et al. (2015) mostraram que em adultos submetidos ao TCTH alogênico, a vitamina D foi significativamente associada à sobrevivência (p=0,03) em modelo multivariado, incluindo idade, fonte de células-tronco, tratamento anti-células T, incompatibilidade de sexo e malignidade hematológica.

No presente estudo, o risco de mortalidade e sua correlação com a vitamina D foram controlados para confundidores – DECH, diagnóstico (doença maligna ou não maligna), idade, sexo, tipo de transplante, IMC/I no internamento, IMC/I na alta, AMB no internamento e na alta – e observamos que em pacientes com vitamina D sérica abaixo de 26,05ng/mL pré-TCTH, a mortalidade foi semelhante aos pacientes com vitamina D sérica acima desse ponto de corte até aproximadamente 100 dias pós-TCTH, que é considerado o período mais crítico da recuperação do transplante. Porém, entre 100 e 180 dias pós-TCTH, as taxas de mortalidade tiveram aumento considerável em pacientes com vitamina D abaixo de 26,05ng/mL no pré-TCTH, em uma proporção de 7:1. Assim, fica evidente a importância de manter o acompanhamento e monitoramento desses pacientes por período prolongado.

As possíveis causas da deficiência de vitamina D nessa população foi discutida na revisão de Hong et al. (2020), que destacaram que a diminuição à exposição solar causada pelos longos períodos de internação, a alteração das funções hepática e renal, a absorção intestinal insuficiente ocasionada pelo uso de imunossupressores (que podem causar mucosite ou infecções por colites) são algumas das razões para a piora dos níveis de vitamina D. Com exceção da exposição solar, as demais intercorrências supracitadas também podem levar a uma piora no estado nutricional destes indivíduos.

A correlação positiva encontrada neste estudo entre a AMB e os níveis de vitamina D, bem como a diminuição da massa magra quando comparada a AMB no período compreendido entre pré e pós-TCTH, podem ser explicadas porque as células musculares esqueléticas possuem receptores próprios de vitamina D que auxiliam na captação de cálcio, essencial para o processo de contração muscular, além de auxiliar no anabolismo por meio de modulação gênica e transcrição de síntese proteica. Assim, a redução dos níveis séricos

de vitamina D também pode estar associada à perda de massa magra e força muscular (GIRGIS et al., 2013; ARIK e ULGER, 2016). Além disso, as alterações funcionais associadas ao processo inflamatório decorrente do TCTH também induzem o catabolismo proteico, levando à diminuição da massa magra (SARNI et al, 2009; PEDRAZA, OLINDA e BEZERRA, 2020). Uma revisão sistemática com 20 estudos conduzida por Lorenc et al. (2020) em indivíduos de 0 a 24 anos mostrou que existe redução significativa na massa muscular de indivíduos submetidos ao TCTH em conjunto com tratamentos de irradiação quando comparados aos indivíduos obesos e saudáveis. Os autores salientam que essas alterações podem implicar em diminuição da capacidade funcional e piora da qualidade de vida a longo prazo.

No nosso estudo não foi possível associar a redução ao longo do tempo pós-TCTH, de menor AMB com mortalidade. Enquanto, no estudo retrospectivo conduzido no *Cancer Research Center* em Seattle, com prontuários de 733 crianças submetidas ao TCTH em um período de 24 anos, concluiu-se que a AMB abaixo do percentil 5 foi melhor preditor de mortalidade em comparação ao IMC (HOFFMEISTER et al., 2013). A diferença entre estes resultados pode ser explicada pelo menor número amostral do estudo.

Quanto aos demais parâmetros antropométricos avaliados, alterações significativas foram observadas desde a avaliação inicial até a alta em quase todos os dados. Parte da amostra estudada já apresentava baixa ou muito baixa estatura para idade na avaliação inicial, assim como algum nível de magreza. Embora estes dois parâmetros não devam ser utilizados isoladamente para o diagnóstico nutricional, eles atentam para um possível risco, visto que a baixa estatura em crianças está diretamente relacionada a déficits nutricionais, salvo em situações em que esta condição seja característica em patologias de base (SARNI et al., 2009; PEDRAZA, OLINDA e BEZERRA, 2020).

Cerca de 35% das crianças da amostra estudada apresentavam diagnóstico de Anemia de Fanconi, que tem como característica maior propensão às anormalidades morfológicas e endócrinas, como derformidades ósseas e deficiência do hormônio do crescimento, que acarretam em uma característica muito comum dessa doença que é a baixa estatura (GIRI et al., 2007; SHEEAN e BRAUNSCHWEIG, 2007; SILVA et al., 2017). Nos pacientes

pediátricos avaliados e que apresentaram baixa ou muito baixa estatura para idade no pré-TCTH, 44% apresentavam como doença de base a Anemia de Fanconi. Achado semelhante ao encontrado por Silva et al. (2017) e Heinen et al. (2018), em que 50% e 36,7% da população pediátrica e de adolescentes estudada também apresentou baixa ou muito baixa estatura para idade.

No presente estudo, não foi encontrado correlação entre a deficiência de vitamina D e o tempo de pega medular. Beebe et al. (2018), que também avaliaram pacientes pediátricos submetidos ao TCTH, não encontram associação entre a deficiência de vitamina D e a pega neutrofílica. Enquanto Hansson et al. (2014) encontraram que a contagem de neutróflos foram significativamente maiores durante os primeiros três meses pós-TCTH em pacientes com vitamina D suficiente, podendo ser interpretado como efeito estimulador nas fases iniciais da recperação imunológica. Porém, o efeito da vitamina D na reconstituição imune após o TCTH precisa de mais pesquisas para ser melhor compreendido.

A comparação dos níveis de vitamina D com a ocorrência de DECH nos pacientes pediátricos deste estudo não apresentou resultado significante. Semelhante ao encontrado em meta-análise realizada por Chiengthong et al (2020), que avaliou 1335 pacientes, pediátricos e adultos, submetidos ao TCTH alogênico ou autólogo, com doenças malingas ou não-malignas. Os autores constataram que não houve relação significativa entre a deficiência de vitamina D e o desenvolvimento de DECH aguda ou crônica. A justificativa dos autores para o achado refere-se ao fato de a DECH ocorrer por meio de uma série de sequências fisiopatológicas, que envolvem mecanismos multifatoriais complexos. A sinalização celular, a interação entre as funções dos linfócitos imunomediados e vários graus de susceptibilidade do órgão-alvo dos pacientes são alguns exemplos dessa complexidade. Além do mais, minerais como o cálcio e o fósforo e o hormônio da paratireóide são fundamentais na regulação da vitamina D. Assim, é necessário levar em consideração esse quadro multifatorial complexo, proporcionando cuidado integral ao paciente pós-TCTH, a fim de evitar o desenvolvimento da DECH.

O número amostral e a grande variação de idade da população pesquisada podem ser considerados limitantes deste estudo. Entretanto, deve-se considerar que os estudos documentados na literatura também

apresentavam amostras pediátricas incluindo várias faixas etárias. A questão da idade foi minimizada pelo uso do escore-Z como parâmetro de avaliação, quando aplicável. A utilização da AMB como meio de avaliação da musculatura frente a outros métodos disponíveis foi um ponto positivo deste estudo, por ser um método de rápida execução, portátil, não invasivo e barato, o que o torna acessível no monitoramento desses pacientes ao longo da internação. O novo ponto de corte para vitamina D sugerido neste estudo poderá ser utilizado como marcador pré-TCTH para realização da suplementação adequada desta vitamina. Porém, estudos futuros que avaliem se a suplementação melhorará o desfecho desses pacientes serão necessários.

6 CONCLUSÃO

Foi verificada grande prevalência de insuficiência de vitamina D sérica pré-TCTH nos pacientes pediátricos avaliados. Houve associação da deficiência de vitamina D com redução da AMB. Porém, não houve correlação entre deficiência de vitamina D e pega neutrofílica e plaquetária, nem com o desenvolvimento de DECH aguda e crônica. Com os dados obtidos, foi possível traçar um ponto de corte (26,05ng/mL) de deficiência de vitamina D para essa população, que já sabemos ser diferente de indivíduos saudáveis. Este valor poderá contribuir para traçar planos terapêuticos diferenciados entre crianças candidatas ao TCTH.

REFERÊNCIAS

AKBULUT, G. Medical Nutritional Therapy in Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). **International Journal of Hematology and Oncology**, v. 1, n. 23, p. 55-65, 2013.

ALVES, M., *et al*. Vitamina D – importância da avaliação laboratorial. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**. v.8, p. 32-39, 2012.

ARIK, G.; ULGER, Z. Vitamin D in sarcopenia: Understanding its role in pathogenesis, prevention and treatment. **Europen Geriatric Medicine**, v. 7, n. 3, p. 207-213, 2016.

AUGUST, D. A. *et al*. A.S.P.E.N. Clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 33, n. 5, p. 472-500, 2009.

AZEVEDO, W.; RIBEIRO, M. C. C. Fontes de células-tronco hematopoéticas para transplantes. In: **Simpósio: Transplante de Medula Óssea**, 2ª parte, cap VII, Ribeirão Preto: Medicina, v. 33, p. 381-389, 2000.

BARGER-LUX, M. J.; HEANEY, R. P. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 87, p. 4952-6, 2002.

BAZINET, A.; POPRADI, G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. **Current Oncology**. v. 26, n. 3, p. 187-191, 2019.

BECHARD, L. J.; GORDON, C.; FELDMAN, H.A., *et al*. Bone loss and vitamin D deficiency in children undergoing hematopoietic cell transplantation. **Pediatric Blood &Cancer**. v. 62, p. 687–692, 2015.

BEEBE, K., *et al*. Vitamin D deficiency and outcomes in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. **Pediatric Blood &Cancer**, v. 65, n. 2, 2018.

BEN NASR, M., *et al*. The use of hematopoietic stem cells in autoimmune diseases. **Regenerative Medicine**. v. 11, n.4, p. 395–405, 2016

BHANDARI, R., *et al*. Association between Vitamin D and Risk for Early and Late Post-Transplant Complications. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 26, n 2, p. 343-350, 2020.

BLAZAR, B. R.; MURPHY, W. J.; ABEDI, M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. **Nature Reviews Immunology**, v. 12, n. 6, p. 443-458, 2012.

BRASIL, Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas**

imunossupressão pós transplante de medula óssea. Brasília, DF; 2016. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2016/PCDT_Imunossupressao_TransplanteMedulaOssea_CP2016.pdf. Acesso em: 01 dez. 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA). **Tópicos em transplante de células-tronco hematopoiéticas.** Rio de Janeiro, RJ; 2012, capítulo1, p. 17-43.

BROWNING, B.; THORMANN, K.; SESHADRI, R. et al. Weight loss and reduced body mass index: a critical issue in children with multiorgan chronic graft-versus-host disease. **Bone Marrow Transplantation**, v. 37, p. 527-533, 2006.

BUSCA, A.; PAGANO, L. Antifungal Therapy in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v. 8, n. 1, 2016.

CAMPOS, D. J., *et al*. Bone mineral density, vitamin D, and nutritional status of children submitted to hematopoietic stem cell transplantation. **Nutrition**, v. 30, n. 6, p. 654–659, 2014.

CHIENGTHONG, K. *et al*. Vitamin D deficiency is not associated with graft versus host disease after hematopoietic stem cell transplantation: A meta-analysis. **Journal of Evidence-Based Medicine**, v. 13, n. 3, p. 183-191, 2020.

CHOI, S. W.; LEVINE, J. E.; FERRARA, J. L. Pathogenesis and management of graftversus-host disease. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v. 30, p. 75-101, 2010.

DUARTE, R. F., *et al*. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. **Bone Marrow Transplant**, v. 54, n. 10, p. 1525-1552, 2019.

EVANS, J. C.; HIRANI, S. P.; NEEDLE, J. J. Nutritional and Post-Transplantation Outcomes of Enteral versus Parenteral Nutrition in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review of Randomized and Nonrandomized Studies. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 25, n 8, p. e252-e259, 2019.

FERRARA, J. L., *et al*. Doença do enxerto contra o hospedeiro. **The best science for better lives**, v. 373, p. 1550-1561, 2009.

FERREIRA, E. E., *et al*. Nutritional status of patients submitted to transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells: a retrospective study. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 36, n. 6, p. 414–419,. 2014.

FILIPOVICH, A. H., *et al*. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graftversus-Host Disease: I. **Diagnosis and Staging Working Group Report**. USA, v. 11, n. 12, p. 945-956, 2005.

FLAMANN, C., *et al*. Regulation of the Immune Balance During Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation by Vitamin D. **Frontiers in Immunology**, v. 5, n. 10, 2019.

FRISANCHO, A. R. **Anthropometric standards**: an interactive nutritional reference of body size and body composition for children and adults. 4th ed. Ann Arbor, Michigan: University of Michigan Press; 2011.

FUJI, S., *et al*. Systematic Nutritional Support in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 21, n. 10, p. 1707-1713, 2015.

FUMANI, H. K., *et al*. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with Fanconi anemia. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Disease**, v. 8, n. 1, 2016.

GIRGIS, C. M. et al. The roles of vitamin d in skeletal muscle: form, function, and metabolism – Review. **Endocrine Reviews**, Sydney, v. 34. n. 1, p. 33–83, 2013.

GIRI, N., *et al*. Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 7, p. 2624–31, 2007.

GRATWOHL, A., *et al*. Quantitative and qualitative differences in use and trends of hematopoietic stem cell transplantation: a Global Observational Study. **Haematologica**, v. 98, n. 8, p. 1282-1290, 2013.

HANDS, E. S. **Nutrients in food**. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.

HAUSSLER, M. R, *et al*. Molecular mechanisms of vitamin D action. **Calcified Tissue International**, v. 92, p. 77–98, 2013.

HEINEN, G. T. C., *et al*. Short-term follow-up of the nutritional status of children with Fanconi anemia undergoing hematopoietic stem cell transplant. **Supportive Care in Cancer**, v. 26, n. 3, p. 895-903, 2018.

HEYMSFIELD, S. B., *et al*. Anthropometric measurements of muscle mass; revisited equation for calculating bone-free muscle mass. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v. 36, n. 4, p. 680-90, 1982.

HIERLMEIER, S., *et al*. Early and late complications following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients - A retrospective analysis over 11 years. **Plos One**. v. 13, n. 10, 2018.

HO, M. S. H., *et al*. The dynamics of adult haematopoiesis in the bone and bone marrow environmet. **British Journal of Haematology**, v. 170, n. 4, p. 472-86, 2015

HOFFMEISTER, P. A., *et al*. Relationship of body mass index and arm anthropometry to outcomes after pediatric allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. **Biology of Blood Marrow Transplantation**, v. 19, n. 7, p. 1081-1086, 2013.

HONG, S., *et al*. To D or not to D: vitamin D in hematopoietic cell transplantation. **Bone Marrow Transplant**, v. 55, n. 11, p. 2060-2070, 2020.

HOROWITZ, M. M. Uses and Growth of Hematopoietic Cell Transplantation. In: BLUME, K. G.; FORMAN, S. J.; APPELBAUM, F. R. eds. **Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation.** 3rd ed. Malden: Blackwell Publishing, p. 9-15, 2004.

JUSTINO, S. R. Terapia Nutricional, In: ORTEGA, E. T. T.; KOJO, T. K.; LIMA, D. H. et al. **Compêndio de Enfermagem em Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas:** Rotina e Procedimentos em Cuidados Essenciais e em Complicações. Curitiba, p. 290-308, 2004.

KERBY, E. H., *et al*. Nutritional risk factors predict severe acute graft-versus-host disease and early mortality in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 65, 2018.

KHOURY, H. J., *et al*. Sobrevivência melhorada após diagnóstico agudo da doença do enxerto contra o hospedeiro na era moderna. **Haematologica**, v. 102, p. 958-966, 2017.

KÖRBLING, M.; ZANDER, A. R. Stem cell grafts. In: WINGARD, J. R. et al. **Hematopoietic stem cell transplantation:** a handbook for clinicians. Bethesda: American Association of Blood Banks, p. 191-199, 2015.

LEMIRE, J. M., *et al*. 1a,25-Dihydroxyvitamin D3 Suppresses Proliferation and Immunoglobulin Production by Normal Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. **Journal of Clinical Investigation**, v. 74, p. 657-61, 1984.

LORENC, A, *et al*. Body composition after allogeneic haematopoietic cell transplantation/total body irradiation in children and young people: a restricted systematic review. **Journal of Cancer Survivorship**, v. 14, n. 5, p. 624-642, 2020.

MARTIN-SALCES, M. Nutritional recommendations in hematopoietic stem cell transplantation. **Nutrition**, v. 24, n. 7, p. 769–775, 2008.

MEDRANO, M., *et al*. Vitamin D: Effect on Haematopoiesis and Immune System and Clinical Applications. **International Journal Molecular Science**, v. 19, n. 9, 2018.

MORAIS, C. C.; COMINETTI, C.; COZZOLINO, S. M. F. Vitamina D (Calciferol). In: COZZOLINO, A. M. F. **Biodisponibilidade de nutrientes**. São Paulo: Manole, 2020. p. 196-212.

MOREIRA, C. A., *et al*. Reference values of 25-hydroxyvitamin D revisited: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC). **Archives of Endocrinology and Metabolism**. v. 64, n. 4, p. 462-478, 2020.

MUSCARITOLI, M., *et al*. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 75, p. 183-190, 2002.

NIEDERWIESER, D., *et al*. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. **Bone Marrow Transplant**. v. 51, n.6, p.778-85, 2016.

NUCCI, M.; MAIOLINO, A. Infection in bone marrow transplant recipients. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 33, p. 278-293, 2010.

PAVIGLIANITI, A., *et al*. Low Body Mass Index Is Associated with Increased Risk of Acute GVHD after Umbilical Cord Blood Transplantation in Children and Young Adults with Acute Leukemia: A Study on Behalf of Eurocord and the EBMT Pediatric Disease Working Party. **Biology of Blood Marrow Transplantation.** v. 24, n. 4, p. 799–805, 2018.

PEDRAZA, D. F.; OLINDA, R. A. de; BEZERRA, T. A. Estado nutricional de crianças residentes em área de vulnerabilidade social: estudo longitudinal. **Saúde em Debate**, [S.L.], v. 44, n. 124, p. 130-140, 2020.

PEREIRA, A. Z., *et al*. High body mass index among patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: results of a cross-sectional evaluation of nutritional status in a private hospital. **Nutrición Hospitalaria**, v. 32, n. 6, p. 2874–2879, 2015.

PETTERSON, T. E. *et al*. Outcome following unrelated cord blood transplant in 136 patients with malignant and non-malignant diseases: a report from the Australian and New Zealand children's haematology and oncology group. **Bone Marrow Transplantation**. v. 43, p. 207-215, 2009.

PRESLAND, R. B. Biology of chronic graft-vs-host disease: Immune mechanisms and progress in biomarket discovery. **World Journal of Transplantation**, v. 6, n. 4, p. 608-19, 2016.

PRIETL, B., *et al*. Vitamin D and immune function. **Nutrients**, v. 5, n. 7, p. 2502–2521, 2013.

PROVVEDINI, M., *et al*. 1,25- Dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. **Science**, v. 80, p. 1181–3, 1983.

ROS-SOTO, J., *et al*. Insights Into the Role of Vitamin D as a Biomarker in Stem Cell Transplantation. **Frontiers in Immunology**,. v. 8; n. 11, p. 966, 2020.

ROS-SOTO, J., *et al*. Vitamin D: is it important in haematopoietic stem cell transplantation? A review. **Bone Marrow Transplant**, v. 54, n. 6, p. 810-820, 2019.

ROWLINGS, P. A., *et al*. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. **British Journal of Haematology**, v. 97, p. 855-864, 1997.

SARNI, R. O. S. *et al*. Avaliação antropométrica, fatores de risco para desnutrição e medidas de apoio nutricional em crianças internadas em hospitais de ensino no Brasil. **Jornal de Pediatria**, [S.L.], v. 85, n. 3, p. 223-228, 2009.

SHAW, B. E., *et al*. Development of an Unrelated Donor Selection Score Predictive of Survival after HCT: Donor Age Matters Most. **Biology of Blood Marrow Transplantation**, v. 24, p. 1049–56, 2018.

SHEEAN, P. M.; BRAUNSCHWEIG, C. A. Exploring the clinical characteristics of parenteral nutrition recipients admitted for initial hematopoietic stem cell transplantation. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 107, n. 8, p. 1398–403, 2007.

SILVA, P. P. P. D., *et al*. Body composition of Fanconi anemia patients after hematopoietic stem cell transplantation. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 39, n. 4, p. 318–324,2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL (SBPC/ML); SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA (SBEM). Intervalos de Referência da Vitamina D – 25(OH)D – Atualização 2018. Posicionalmento Oficial. 2018. Disponível em: https:// http://bibliotecasbpc.org.br/index.php?P=4&C=0.2. Acesso em: 10 ago. 2019.

SOUZA, A., *et al*. Phase angle as a screening tool for mortality risk among hematopoietic stem cell transplanted adult patients. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 29, p. 65-71, 2018.

SWART, J. F., *et al*. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 13, n. 4, p. 244-256, 2017.

SZYSKA, M.; NA, I-K. Bone Marrow GvHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Frontiers in Immunology**, v. 7, p. 18, 2016.

THOMÁZ, A. C., *et al*. Pre-transplant arm muscle area: a simple measure to identify patients at risk. **Support Care Cancer**, v. 23, n. 11, 2015.

TILL, J. E.; MCCULLOCH, E.A. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. **Radiation Research**, v. 14, n. 2, p. 213-22, 1961.

VON BAHR, L., *et a*l. Increased incidence of chronic GvHD and CMV disease in patients with vitamin D deficiency before allogeneic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant**, v. 50, n. 9, p. 1217-23, 2015.

WACKER, M.; HOLICK, M. F. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. **Nutrients**. v. 10, n. 5, p. 111-48, 2013.

WALLACE, G., *et al*. Vitamin D Deficiency and Survival in Children after Hematopoietic Stem Cell Transplant. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 21, n. 9, p. 1627–1631, 2015.

WALLACE, G., *et al*. Vitamin D Deficiency in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients Despite Both Standard and Aggressive Supplementation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 22, n. 7, p. 1271-1274, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. **WHO Technical Report Series**, Geneva, Switzerland: WHO, n. 854. 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-forage, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age:** methods and development. Geneva: WHO; 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO **Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age**: methods and development. Geneva: WHO; 2007.

YOUSSEF, D. A., *et al*. Antimicrobial implications of vitamin D. **Dermato-endocrinology**, v. 3, n. 4, p. 220–229, 2011.

YU, J.; *et al*. Mortality, length of stay and costs associated with acute graft-versus-host disease during hospitalization for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Current Medical Research and Opinion**, v. 35, n. 6, p. 983–988, 2019.